



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

FLAVIA GAZZE TICLY

**COLÍRIO CORTICOSTERÓIDE TÓPICO VERSUS COLÍRIO
CETOROLACO DE TROMETAMINA 0,4% NA PROFILAXIA DO
EDEMA MACULAR CISTÓIDE EM PACIENTES SUBMETIDOS À
CIRURGIA DE CATARATA: Ensaio clínico aleatorizado**

CAMPINAS
2015

FLAVIA GAZZE TICLY

**COLÍRIO CORTICOSTERÓIDE TÓPICO VERSUS COLÍRIO
CETOROLACO DE TROMETAMINA 0,4% NA PROFILAXIA DO
EDEMA MACULAR CISTÓIDE EM PACIENTES SUBMETIDOS À
CIRURGIA DE CATARATA: Ensaio clínico aleatorizado**

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas, área de concentração em Oftalmologia

ORIENTADOR: PROF. DR. RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA

COORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS EDUARDO LEITE ARIETA

Este exemplar corresponde à versão final da tese defendida pela aluna **FLAVIA GAZZE TICLY**, e orientada pelo **PROF. DR. RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA**

CAMPINAS

2015

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

T437c Ticly, Flavia Gazze, 1980-
Colírio corticosteróide tópico versus colírio ceterolaco de trometamina 0,4%
na profilaxia do edema macular cistóide em pacientes submetidos à cirurgia de
catarata : ensaio clínico aleatorizado / Flavia Gazze Ticly. – Campinas, SP :
[s.n.], 2015.

Orientador: Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira.
Coorientador: Carlos Eduardo Leite Arieta.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Edema macular. 2. Ceterolaco. 3. Esteróides. 4. Extração de catarata. I.
Lira, Rodrigo Pessoa Cavalcanti, 1973-. II. Arieta, Carlos Eduardo Leite, 1956-.
III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV.
Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Topical steroid drops versus topical ketorolac tromethamine 0.4%
drops in preventing cystoid macular edema after cataract surgery : a randomized trial

Palavras-chave em inglês:

Macular edema

Ketorolac

Steroids

Cataract extraction

Área de concentração: Oftalmologia

Titulação: Doutora em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Carlos Eduardo Leite Arieta [Coorientador]

Eduardo Melani Rocha

José Paulo Cabral de Vasconcellos

Mônica Alves

Rodrigo Jorge

Data de defesa: 05-11-2015

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

FLAVIA GAZZE TICLY

ORIENTADOR: PROF. DR. RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA

COORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS EDUARDO LEITE ARIETA

MEMBROS:

1. PROF. DR. CARLOS EDUARDO LEITE ARIETA

2. PROF. DR. EDUARDO MELANI ROCHA

3. PROF. DR. JOSÉ PAULO CABRAL DE VASCONCELLOS

4. PROFA. DRA. MÔNICA ALVES

5. PROF. DR. RODRIGO JORGE

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data da Defesa: 05/11/2015

À minha família,
em especial, aos meus pais
Ivonete e Mansur
e aos meus irmãos
Diogo e Laura.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os Professores desta Instituição por terem se dedicado à minha formação profissional, em especial,

Ao Prof. Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira, meu orientador e amigo, por acreditar na realização deste estudo e na minha capacidade, tendo me concedido a oportunidade de realizá-lo, pessoa fundamental na minha formação como retinóloga e pesquisadora.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Leite Arieta, profissional impecável no comando da Oftalmologia da UNICAMP, exemplo de conduta ética, com respeito e admiração pela sua dedicação à vida acadêmica, agradeço pela preciosa ajuda.

Ao Prof. Dr. José Paulo de Vasconcelos e sua esposa Profa. Dra. Mônica Melo, incansáveis pesquisadores, pessoas capazes de reunir conhecimento, bondade e humildade, pelas valiosas correções que se iniciaram durante o período de qualificação desta tese.

À Profa. Dra. Mônica Alves, pela pronta disponibilidade em participar desta banca, pelo incentivo e pelas importantes correções, que se iniciaram durante o período de qualificação desta tese.

Ao Prof. Dr. Eduardo Melani Rocha e ao Prof. Dr. Rodrigo Jorge, mestres por excelência, meus sinceros agradecimentos por terem gentilmente se deslocado até Campinas, com o intuito de julgar, corrigir e incentivar.

À Profa. Dra. Keila Miriam Monteiro de Carvalho, pelo profissionalismo e dedicação ao ensino da Oftalmologia brasileira.

A todos os professores e médicos contratados do Ambulatório de Oftalmologia, em especial à Profa. Dra. Andrea Torigoe, ao Prof. Dr. Marcelo Torigoe, ao Prof. Dr. Mauricio Nascimento, à Profa. Dra. Rosane Castro e à Profa. Dra. Priscila Rim, pela dedicação constante na formação de seus alunos, pela amizade e paciência.

À minha família, pelo amor, apoio e incentivo incessantes.

Aos meus queridos pais, Dr. Mansur Ticly e Dra. Ivonete Ticly, fontes inesgotáveis de inspiração e admiração, sempre confiantes em minha capacidade, pela cumplicidade, compreensão, amor incondicional e pela incansável dedicação à formação de seus filhos.

Aos meus queridos irmãos, Diogo e Laura Ticly, por serem os meus melhores amigos e meu vínculo ao mundo externo à Medicina, trazendo mais equilíbrio e cor à minha vida.

Em especial, à minha irmã, Laura Ticly, que com muito carinho e paciência elaborou todo o conteúdo multimídia da aula de defesa desta tese.

Ao meu cunhado Michael Davies, pela amizade e por todas as revisões de inglês realizadas em todas as etapas que antecederam a publicação do artigo.

Ao meu grande amigo Dr. Dario Saadi, pelo apoio, cumplicidade, incentivo em todas as etapas deste processo.

Aos meus colegas e amigos, em especial, ao Dr. Fernando Zanetti, à Profa. Dra. Cecília Machado, à Dra. Alice Vilas Boas, ao Dr. Franz Leal, ao Dr. Gustavo Rodrigues, pelo auxílio essencial na condução deste estudo.

Às minhas grandes amigas Dra. Livia Freire, Profa. Dra. Juliana Érica Teixeira e Dra. Alicia Roque, por dividirem comigo as incertezas e mudanças constantes da vida.

Aos meus colegas de Pós-Graduação Dr. Fernando Chaves, Dr. Roberto Pacheco, Dr. Guilherme Muller, Dr. João Paulo Felix, Dr. André Okanobo, pela amizade e companheirismo durante a elaboração e finalização desta tese.

À Sra. Eliana Pinheiro e ao Sr. Claudemir, secretários do Departamento de Oftalmologia, pela amizade e auxílios prestados, sempre com um sorriso no rosto.

À Sra. Marcinha, secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, pelos importantes auxílios prestados.

A todos os professores, médicos contratados, funcionários, voluntários e colegas da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Unicamp e do CONDERG Divinolândia.

Aos pacientes, motivo para a constante busca de novos conhecimentos, e que gentilmente participaram deste estudo.

RESUMO

Objetivo: Comparar os efeitos do uso pré e pós-operatório do colírio cetorolaco de trometamina 0,4% com o colírio corticosteroide em cirurgia de catarata não complicada, na prevenção de edema macular cistoide (EMC).

Métodos: Este estudo clínico foi feito em um único centro, duplo-mascarado e aleatorizado com 81 pacientes submetidos à cirurgia de catarata por facoemulsificação. Os pacientes foram aleatorizados em 2 grupos para receber acetato de prednisolona 1% tópico, 4 vezes ao dia, associado a dextrano 70/hipromelose, 4 vezes ao dia, (grupo placebo, n=44) e acetato de prednisolona 1% tópico, 4 vezes ao dia, associado a cetorolaco de trometamina 0,4%, 4 vezes ao dia (grupo cetorolaco, n=37) no olho a ser operado, 3 dias antes da cirurgia e por 35 dias após o procedimento. O desfecho primário aferido, 5 semanas após o procedimento, foi o edema macular angiográfico. Outros resultados aferidos 5 semanas após o procedimento foram a acuidade visual corrigida (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)), a presença de edema macular clínico, a pressão intraocular (PIO) e a espessura retiniana aferida à tomografia de coerência óptica (OCT). A acuidade visual corrigida e a espessura retiniana ao OCT foram também avaliados 3 anos após o procedimento.

Resultados: Dois (4,5%) pacientes no grupo placebo e dois (5,4%) pacientes no grupo cetorolaco apresentaram edema macular angiográfico 5 semanas após a cirurgia. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação à incidência de edema macular angiográfico ($P=0,624$). A acuidade visual corrigida pós-operatória foi de 85 ± 4 letras (Snellen 0,9 - LogMar 0,05) no grupo placebo e 83 ± 7 letras (Snellen 0,8 - LogMar 0,1) no grupo cetorolaco ($P=0,134$). A melhora média na acuidade visual corrigida pós-operatória foi de 32 ± 15 letras no grupo placebo e 26 ± 16 letras no grupo cetorolaco ($P=0,069$). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação à acuidade visual corrigida pós-operatória 5 semanas após o procedimento. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação à espessura do subcampo central ($P=0,679$), espessura retiniana central mínima ($P=0,352$) e volume macular retiniano central

($P=0,729$), 5 semanas após a cirurgia. A acuidade visual corrigida pós-operatória 3 anos após o procedimento foi de 82 ± 6 letras (Snellen 0,8 - LogMar 0,1) no grupo placebo e 81 ± 8 letras (Snellen 0,8 - LogMar 0,1) no grupo cetorolaco. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação à acuidade visual 3 anos após a cirurgia ($P=0,480$). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação à espessura do subcampo central ($P=0,341$), espessura retiniana central mínima ($P=0,334$) e volume macular central ($P=0,828$), no pós-operatório de 3 anos.

Conclusão: Não houve diferença entre o cetorolaco de trometamina 0,4% e o corticosteroide em relação à prevenção de EMC após cirurgia de catarata não complicada.

Palavras-chaves: edema macular, cetorolaco, esteroides, cirurgia de catarata.

ABSTRACT

Purpose: To compare the effects of preoperative and postoperative topical ketorolac tromethamine with corticosteroid in preventing cystoid macular edema (CME) after uncomplicated cataract surgery.

Methods: This single-center, prospective, double-masked, randomized clinical trial consisted of 81 patients who were scheduled for cataract surgery. Patients were randomized to receive hypromellose/dextran 70 as a placebo (n=44) or ketorolac tromethamine 0.4% (n=37) as an adjuvant therapy. These eye drops were administered 4 times daily (QID) for 3 days before surgery and 5 weeks postoperatively. All patients received prednisolone acetate 1% QID during the same period as a basal/standard anti-inflammatory therapy. The primary outcome was the incidence of angiographic CME 5 weeks after surgery. The secondary outcomes were mean change in best-corrected visual acuity (BCVA) (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)), clinical CME incidence, intraocular pressure (IOP), and retinal thickness measured using optical coherence tomography (OCT). BCVA and retinal thickness were also measured 3 years after the procedure.

Results: In the placebo group, 2/44 (4.5%) patients and in the ketorolac group, 2/37 (5.4%) presented with angiographic CME 5 weeks after surgery. There were no statistically significant between-group differences in angiographic CME incidence ($P=0.624$). The postoperative BCVA was 85 ± 4 letters (Snellen 0.9 - LogMar 0.05) in the placebo group and 83 ± 7 letters (Snellen 0.8 - LogMar 0.1) in the ketorolac group ($P=0.134$). The mean change in postoperative BCVA was 32 ± 15 letters in the placebo group and 26 ± 16 letters in the ketorolac group ($P=0.069$). There were no statistically significant between-group differences in BCVA 5 weeks after the procedure. There were no statistically significant between-group differences in the mean central subfield thickness ($P=0.679$), minimal central thickness ($P=0.352$), or central macular volume ($P=0.729$). The postoperative BCVA 3 years after the procedure was 82 ± 6 letters (Snellen 0.8 - LogMar 0.1) in the placebo group and 81 ± 8 letters (Snellen 0.8 - LogMar 0.1) in the ketorolac group. There were no statistically significant between-group differences in BCVA 3 years after surgery.

($P=0.480$). There were no statistically significant between-group differences in the mean central subfield thickness ($P=0.341$), minimal central thickness ($P=0.334$), or central macular volume ($P=0.828$), 3 years after surgery.

Conclusion: There was no difference between ketorolac tromethamine 0.4% and corticosteroid with regard to prevention of CME in uncomplicated cataract surgery.

Keywords: macular edema, ketorolac, steroids, cataract surgery.

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Ácido Aracdônico ou Araquidônico
AINHs	Antiinflamatórios não hormonais
AVCC	Acuidade visual com correção
cm	Centímetro
COX	Ciclooxigenase
COX-1	Ciclooxigenase-1
COX-2	Ciclooxigenase-2
DP	Desvio padrão
EMC	Edema Macular Cistóide
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EUA	Estados Unidos da América
LOCS	Lens Opacities Classification System
mg	Miligramas
min	Minutos
ml	Mililitros
mm	Milímetros
mm³	Milímetros cúbicos
mmH	Milímetros de mercúrio
ng	nanogramas

OCT	Tomografia de coerência óptica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PGs	Prostaglandinas
PH	Potencial Hidrogeniônico
PIO	Pressão Intraocular
Seg	Segundos
μm	Micrômetros

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 Características clínicas e demográficas.....	41
Tabela 2 Acuidade visual.....	42
Tabela 3 Valores médios e valores P associados para os resultados do OCT macular para os grupos placebo e cetorolaco.....	43

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) e dos corticosteroides.....	22
Figura 2 Classificação de Miyake.....	28
Figura 3 Fluxograma dos participantes do estudo.....	40
Figura 4 Imagens de paciente do grupo placebo com diagnóstico de EMC angiográfico.....	44
Figura 5 Imagens de paciente do grupo cetorolaco com diagnóstico de EMC angiográfico.....	45

SUMÁRIO

	Pág.
1- INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	18
1.1- Conceito e classificação da catarata.....	18
1.2- Situação atual da catarata no Brasil e no mundo.....	19
1.3- Efetividade e riscos da moderna cirurgia de catarata.....	20
1.4- O trauma cirúrgico e a cascata inflamatória.....	21
1.5- Anatomia e histologia da mácula.....	23
1.6- Definição e classificação de Edema Macular Cistoide.....	24
1.7- Diagnóstico de Edema Macular Cistoide.....	25
1.7.1- Edema macular clínico.....	25
1.7.2- Angiografia fluoresceínica.....	25
1.7.3- Alterações angiográficas no EMC.....	27
1.7.4- Tomografia de coerência óptica.....	29
1.7.5- Tomografia de coerência óptica e EMC.....	29
1.8- Epidemiologia do EMC.....	30
1.9- Justificativa.....	30
2- OBJETIVOS.....	31
2.1- Objetivo principal.....	31
2.2- Objetivos secundários.....	31

3- MATERIAL E MÉTODOS.....	32
3.1- Desenho do estudo.....	32
3.2- Local e população do estudo.....	32
3.3- Critérios de inclusão e exclusão.....	32
3.3.1- Critérios de inclusão.....	32
3.3.2- Critérios de exclusão.....	32
3.4- Aleatorização e mascaramento.....	33
3.5- Coleta de dados.....	34
3.6- Procedimentos e técnica cirúrgica.....	35
3.7- Análise estatística.....	37
3.8- Aspectos éticos da pesquisa.....	38
4- RESULTADOS.....	39
5- DISCUSSÃO.....	46
6- CONCLUSÃO.....	50
7- REFERÊNCIAS.....	51
8- ANEXOS.....	62
8.1- Anexo I.....	62
8.2- Anexo II.....	64
9- APÊNDICES.....	65
9.1- Apêndice I.....	65
9.2- Apêndice II.....	70
9.3- Apêndice III.....	71

INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1- Conceito e classificação da catarata

Catarata consiste na opacidade do cristalino que leva à diminuição da visão, cuja etiologia é multifatorial, e que em 75% dos casos está relacionada ao envelhecimento⁽¹⁾. Exposição aos raios ultravioleta, deficiência na dieta de antioxidantes e proteínas, tabagismo são outros fatores de risco importantes e que podem ser modificáveis⁽¹⁻⁶⁾. Com o envelhecimento, ocorre o aumento de peso e espessura do cristalino devido ao seu crescimento contínuo. Como as células mais antigas são empurradas em direção ao centro do cristalino, elas perdem seus núcleos e organelas. Portanto, a síntese de proteínas e outros processos metabólicos cessam nestas células. O envelhecimento também dificulta o processo de acomodação pois o cristalino torna-se menos elástico^(7,8). A catarata senil pode ser classificada segundo o padrão de opacidade apresentado pelo cristalino, o qual se divide em nuclear e cortical. A opacidade nuclear acontece em decorrência do próprio envelhecimento do núcleo do cristalino. Há uma perda da transparência e alteração do índice refracional da lente, podendo cursar com miopia induzida e aberrações esféricas. As opacidades corticais são causadas por alterações nas linhas de clivagem das fibras do córtex cristalino. Podem apresentar um padrão cuneiforme, com opacidades que surgem da periferia da lente para o centro, um padrão puntata perinuclear, um padrão cupuliforme ou subcapsular posterior, com opacidades corticais adjacentes à cápsula posterior do cristalino⁽⁹⁾.

A graduação da intensidade da catarata é realizada através da comparação do cristalino observado em lâmpada de fenda com sistemas de classificação existentes como o Lens Opacities Classification System (LOCS), categorizando a catarata a partir da coloração e opacidade do núcleo, opacidade cortical e da opacidade subcapsular do cristalino^(10,11).

Estes sistemas procuram medir o tipo e a intensidade da catarata, podendo presumir o efeito da opacidade na função visual⁽¹¹⁾. A graduação clínica da catarata, na hipótese de não haver nenhuma outra doença ocular, é realizada por intermédio da comparação do grau de intensidade da opacidade com testes de

função visual. Em geral, o decréscimo na acuidade visual é diretamente proporcional ao grau de intensidade da catarata⁽¹²⁾. O Conselho de Orientação e Controle da Catarata nos Estados Unidos da América (EUA) recomenda que se utilize o exame biomicroscópico juntamente com o teste de acuidade visual de Snellen como sendo o melhor parâmetro para indicação da facectomia, porém reconhece a necessidade de flexibilidade no que se refere às exigências visuais e funcionais do paciente e do meio em que vive⁽¹³⁾.

1.2- Situação atual da catarata no Brasil e no mundo

A catarata é a principal causa de cegueira no mundo de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS). A prevalência da cegueira por catarata é maior nos países em desenvolvimento e está aumentando com o envelhecimento da população. Existem aproximadamente 20 milhões de cegos por catarata no mundo, correspondendo a 51% de todas as causas de cegueira e este número deverá aumentar para 40 milhões de cegos até 2020⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. Há uma variação na prevalência da cirurgia de catarata de acordo com o gênero: como as mulheres apresentam maior expectativa de vida e a cirurgia é realizada em idades mais avançadas, automaticamente haverá uma predominância de mulheres submetidas à cirurgia em países desenvolvidos⁽¹⁹⁾. Em alguns países em desenvolvimento ocorre o oposto devido ao menor acesso aos serviços de saúde pelas mulheres. As causas são diversas, entre elas, o custo proibitivo do procedimento, a necessidade de transporte para o hospital, a falta de educação e orientação quanto à necessidade da cirurgia de catarata⁽²⁰⁾.

A OMS propôs, através do Programa Visão 20/20, que entre 2000 e 2020 o número de cirurgias de catarata realizadas no mundo deverá triplicar para suprir a necessidade da população mundial^(1,15-17).

A cegueira por catarata incapacita o indivíduo, aumenta sua dependência e reduz sua condição social e econômica^(21,22).

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, em nove anos foi investido R\$ 1.2 bilhões em cirurgias de catarata, custeando cerca de 2.5 milhões de procedimentos, que possibilitou, entre 2006 e 2008, um incremento de 25 % no número de cirurgias⁽¹⁾.

Estima-se que a prevalência atual no Brasil seja de aproximadamente 350.000 cegos por catarata. O número de novos casos a cada ano é estimado em 20% do observado de prevalência, com variações em função das condições socioeconômicas. A prevalência estimada de catarata senil é de 17,6% antes dos 65 anos; 47,1% no grupo entre 65-74 anos e 73,3% nos indivíduos acima de 75 anos. Calcula-se que, além da demanda reprimida, em função do envelhecimento da população, haja 120.000 novos casos/ano. O impacto social da cegueira e a grande prevalência da catarata entre a população mais idosa deve ser levado em conta na formulação de políticas públicas. Com uma população de pouco mais de 202 milhões de habitantes, precisamos que o SUS, responsável pelo atendimento de 65% da população, garanta a realização de pelo menos 390 mil cirurgias de catarata/ano, outras 180 mil cirurgias devem ser realizadas pelo setor privado, chegando-se a um total de 540 mil procedimentos. Entretanto esse número, tão além do que hoje estima-se que seja realizado, seria suficiente apenas para eliminar a cegueira instalada⁽²³⁾.

No momento o único tratamento disponível para catarata é a cirurgia e felizmente a facectomia é uma das operações mais realizadas na medicina, com bons índices de efetividade^(9,24). Entretanto, esta doença persiste como um importante problema de saúde pública devido ao grande número de pessoas que necessitam da cirurgia e têm dificuldade de acesso a ela⁽²⁵⁻²⁸⁾.

1.3- Efetividade e riscos da moderna cirurgia de catarata

Ao longo dos anos, a extração da catarata foi realizada por uma variedade de técnicas, evoluindo até a técnica mais atual que é a facoemulsificação. Charles Kelman, em 1965, sugeriu que o equipamento de ultrassom utilizado pelos dentistas poderia ser adaptado para fragmentar o cristalino, permitindo a remoção do mesmo sem a necessidade de amplas incisões. Por este método, através de uma abertura na cápsula anterior, o cristalino seria fragmentado por ultrassom e aspirado pela cânula do próprio equipamento⁽²⁹⁾. Três fatores agiram sinergicamente para possibilitar o desenvolvimento da moderna cirurgia de facoemulsificação: o progresso tecnológico, novas técnicas cirúrgicas (principalmente a abertura da

cápsula anterior por meio de uma incisão curvilínea contínua - capsulorréxis⁽³⁰⁾ e o desenvolvimento de lentes intra- oculares dobráveis de alta qualidade⁽³¹⁾. Isto possibilitou a redução do risco de perda vítrea, de edema macular cistoide (EMC) e de descolamento de retina⁽³²⁾. Desta forma, a previsibilidade, a eficiência e a segurança da cirurgia foram amplamente favorecidas, tendo sido oferecido melhores resultados visuais, atingidos de forma mais rápida e tendo sido diminuídas as taxas de complicações cirúrgicas oculares^(33,34).

A cirurgia de catarata é um procedimento considerado seguro e bem tolerado pelo paciente⁽³⁵⁻³⁸⁾ e feito frequentemente sob anestesia local⁽³⁹⁾.

Apesar da cirurgia de catarata atualmente realizada com implante de lente intraocular ser reconhecidamente segura e eficaz, as suas complicações podem gerar considerável déficit visual bem como custos adicionais. Powe et al levantaram dados de noventa estudos da literatura que descreviam resultado visual final (17.390 olhos) ou complicações oculares (68.316 olhos) após facectomias e implante de lente intraocular. A acuidade visual de 20/40 ou melhor foi obtida em 95,5% dos olhos sem doenças oculares pré-existentes e em 89,7% de todos os olhos. As taxas de complicações variaram de 0,13% (endoftalmite) a 19,7% (opacificação de cápsula posterior)⁽⁴⁰⁾. Um estudo realizado em Campinas/São Paulo avaliou a relevância das complicações de facectomias como causa de baixa acuidade visual na população com idade maior ou igual a 50 anos. Como conclusão, demonstrou-se que as complicações das cirurgias de catarata foram a quinta causa mais importante de baixa acuidade visual nesta população estudada⁽⁴¹⁾. Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas, as complicações relacionadas à cirurgia de catarata persistem e interferem nos resultados⁽⁴⁰⁾.

1.4- O trauma cirúrgico e a cascata inflamatória

O trauma cirúrgico induzido pela cirurgia de catarata desencadeia uma cascata inflamatória, liberando um grande número de mediadores após a lise de células inflamatórias, tais como ciclooxigenase-1 (COX-1), ciclooxigenase-2 (COX-2) e prostaglandinas (PGs). As PGs são produtos originados do ácido aracdônico ou araquidônico (AA), obtido da dieta ou do ácido linoleico e que se

encontra presente em todos os tecidos animais, exercendo várias funções. Quimicamente, são partes de um grupo denominado eicosanoides, derivando-se do AA. São liberadas de fosfolipídios de membrana de células lesadas, por ação catalítica da fosfolipase A2. A COX-1, COX-2 e a hidroperoxidase catalisam as etapas sequenciais de síntese dos prostanoídes (PGs clássicas e tromboxanos) e as lipoxigenases transformam o AA em leucotrienos e outros compostos⁽⁴²⁻⁴⁹⁾.

As PGs são sintetizadas principalmente pela íris, úvea e pelas células epiteliais do cristalino e estão envolvidas em sinais e sintomas durante e após a cirurgia de catarata, como dor, hiperemia conjuntival, miose, alterações na pressão intraocular (PIO), aumento da permeabilidade da barreira hematoaquosa, glaucoma, sinéquias posteriores, opacidade da cápsula posterior e edema macular cistoide (EMC)⁽⁴⁵⁻⁵¹⁾.

Há dois principais grupos de medicações tópicas que estão disponíveis para controlar a inflamação pela cirurgia de catarata: os corticosteroides e os anti-inflamatórios não hormonais (AINEs)⁽⁵²⁾. O principal mecanismo de ação dos AINEs é a inibição específica da COX e consequente redução da conversão do AA em PGs⁽⁵³⁾. Os corticosteroides bloqueiam a conversão do ácido araquidônico, que é um precursor da síntese de prostaglandinas e de outros mediadores químicos, tais como leucotrienos⁽⁵⁴⁾.

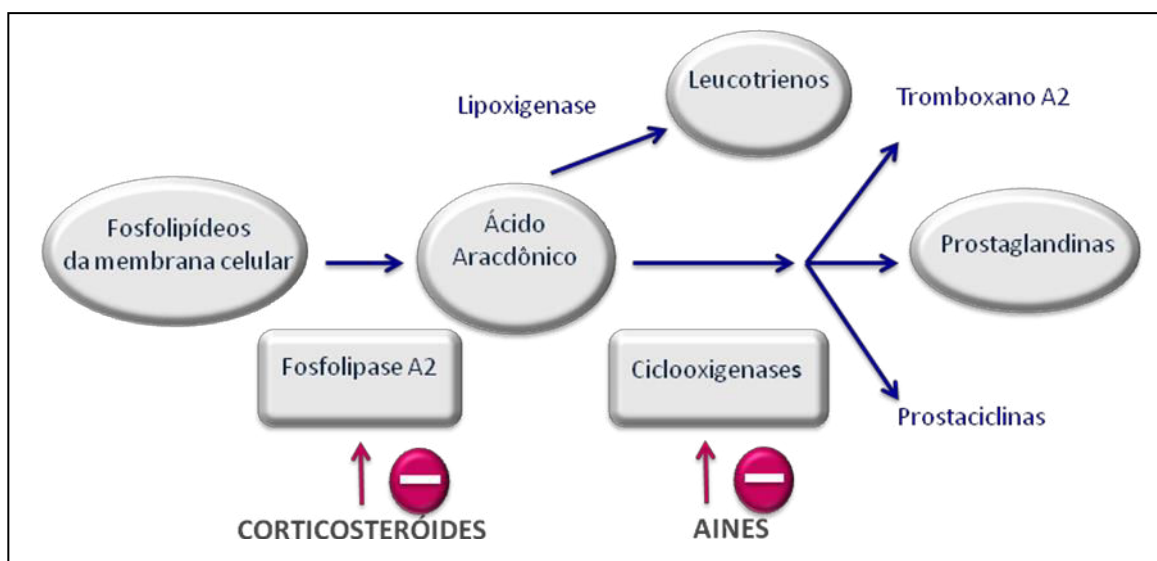


Figura 1- Mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não hormonais (AINEs) e dos corticosteroides.

Atualmente os anti-inflamatórios não hormonais são usados em oftalmologia para o controle da inflamação pós-operatória⁽⁵⁵⁾, no tratamento ou prevenção do EMC⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾ e na redução da dor ocular⁽⁵⁹⁾.

Várias formulações de anti-inflamatórios não hormonais estão disponíveis no Brasil, dentre eles o cetorolaco de trometamina 0,4% e 0,5%, diclofenaco sódico 0,1%, nepafenaco 0,1%, indometacina 0,1%, flurbiprofeno sódico 0,03%. A maioria das formulações tópicas está aprovada pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para prevenir a inflamação após cirurgias oculares. Outras indicações incluem a prevenção de miose per-operatória (flurbiprofeno 0,03%), tratamento de conjuntivite alérgica sazonal (cetorolaco 0,4% e 0,5%), e redução do desconforto ocular após cirurgia refrativa (cetorolaco 0,4%)⁽⁶⁰⁾. O uso dos anti-inflamatórios não hormonais para a prevenção do EMC é rotineiro, mas os mesmos não são aprovados para este fim pela Anvisa ou pelo FDA (Food and Drug Administration), órgão do governo dos Estados Unidos, com a função de controlar os alimentos e medicamentos, através de diversos testes e pesquisas⁽⁶¹⁾.

Os corticosteroides tópicos, são rotineiramente utilizados no controle da inflamação pós-operatória da cirurgia de catarata⁽⁶²⁻⁶⁶⁾. O acetato de prednisolona 1% é um glicocorticoide sintético, que como todo corticosteroide, inibe infiltração celular, dilatação capilar, proliferação de fibroblastos, deposição de colágeno e a formação de cicatriz⁽⁶⁷⁾, tendo efeitos mais abrangentes que os AINHs⁽⁶¹⁾.

1.5- Anatomia e histologia da mácula

A mácula, também chamada de mácula lútea ou retina central, é definida com uma área do polo posterior que mede ao redor de 5,5 milímetros (mm) de diâmetro e que contém o pigmento xantofílico e duas ou mais camadas de células ganglionares. Está situada a aproximadamente 4,0mm temporal e 0,8mm inferior ao centro do disco óptico. A depressão na superfície interna da retina no centro da mácula é chamada fóvea (*fovea centralis*) e mede cerca de 1,5mm. A parte central do assoalho da fóvea, já dentro da zona avascular da retina (ou zona avascular foveal), é denominada fovéola e apresenta um tamanho aproximado de 0,35mm de diâmetro. Uma pequena depressão no centro da fovéola

é chamada de umbo⁽⁶⁸⁾. Na sua porção mais central encontramos apenas 4 camadas: a membrana limitante interna, a camada plexiforme externa, a camada nuclear externa e a camada de fotorreceptores. Não existem camadas intermediárias entre a membrana limitante interna e a camada plexiforme externa na fóvea, que na mácula tem disposição oblíqua, sendo denominada camada de Henle. Esta camada é responsável pela configuração petaloide do edema macular cistoide observado na angiografia fluoresceínica. O epitélio pigmentar da retina na região macular possui células mais altas e com uma maior concentração de grânulos de melanina e lipofuscina. O centro da fóvea possui o pigmento xantofílico, provavelmente na camada plexiforme externa. Essas diferenças em relação à pigmentação associadas à ausência de vasos na zona avascular foveal (aproximadamente 500mm de diâmetro a partir do centro da fóvea) contribuem para a hipofluorescência fisiológica da mácula durante o exame de angiografia fluoresceínica⁽⁶⁹⁾.

1.6- Definição e Classificação de Edema Macular Cistoide

As técnicas atuais de facoemulsificação do cristalino e o uso de lentes intraoculares modernas têm levado a melhores resultados pós-operatórios em cirurgias de catarata⁽⁷⁰⁾. Entretanto, o EMC permanece como a principal causa de perda visual após a cirurgia de catarata^(71,72). Embora Irvine tenha reconhecido o EMC há mais de 5 décadas atrás, a sua causa ainda não é completamente compreendida, e todas as alternativas disponíveis para sua prevenção não são comprovadas, tampouco satisfatórias⁽⁷³⁻⁷⁶⁾. Os fatores de risco para EMC incluem hipotonia⁽⁷⁷⁾, inflamação⁽⁷³⁾, fototoxicidade⁽⁷⁸⁾ e tração vítrea⁽⁷³⁾. As prostaglandinas têm sido estudadas como um fator causal para edema macular cistoide após cirurgia de catarata^(79,80).

O EMC que se desenvolve após a cirurgia de catarata consiste numa má-distribuição do fluido intravascular retiniano na região macular. O vazamento do conteúdo intravascular a partir dos capilares perifoveais dilatados causa inicialmente o espessamento da mácula, que pode progredir para expansões cistoides dentro da camada plexiforme externa (de Henle) e da camada nuclear interna da retina.

Rupturas das junções apertadas da barreira hemato-retiniana interna (células endoteliais dos capilares) e externa (epitélio pigmentado da retina) podem estar envolvidas neste processo. Estes espaços cistoides podem formar um cisto foveal ou até mesmo progredirem para buracos lamelares⁽⁷¹⁾. EMC pode ser classificado como clínico (diagnosticado à biomicroscopia de fundo ou pelo vazamento angiográfico associado à baixa acuidade visual), angiográfico (vazamento detectado à angiografia fluoresceínica)⁽⁷²⁾ e mais recentemente, avaliado pela tomografia de coerência óptica (OCT)^(62,64,66,70,72,81-85).

1.7- Diagnóstico de Edema Macular Cistoide

1.7.1- Edema macular clínico

O paciente com EMC pode queixar-se de baixa acuidade visual, um escotoma central e metamorfopsia⁽⁷¹⁾. Acuidade visual de 20/40 ou pior era considerada significativa do ponto de vista clínico, porém, atualmente, com as modernas técnicas de facoemulsificação, graus menores de perda visual podem não ser aceitáveis para os pacientes⁽⁷⁵⁾. A oftalmoscopia direta ou indireta pode revelar a ausência do reflexo foveal que está associado à perda da depressão foveal e a aparência de um ponto amarelado profundo na área foveal central. As alterações podem progredir para a formação dos espaços cistoides. Durante a oftalmoscopia, o filtro *red-free* pode ser usado para demonstrar os espaços cistoides. Estes espaços cistoides podem formar um cisto foveal ou até mesmo progredirem para buracos lamelares⁽⁷¹⁾.

1.7.2- Angiografia fluoresceínica

Como o exame clínico pode não detectar o EMC em 5 a 10% dos casos, a angiografia fluoresceínica é o exame padrão-ouro no seu diagnóstico⁽⁸⁶⁾.

A fluoresceína absorve energia luminosa entre 465-490nm (luz azul), e emite fluorescência entre 520-530nm (luz verde), enquanto for mantida a iluminação de excitação. A fluoresceína chega ao olho, nos indivíduos normais,

entre oito e 13 segundos (seg) em média. Este é o chamado tempo braço-olho. No olho normal, a angiografia fluoresceínica apresenta as seguintes fases⁽⁸⁷⁾:

- Fase coroidiana: fluoresceína difusa no fundo, devido às fenestrações existentes nos capilares coroidais permitindo extravasamento de corante. O enchimento é súbito e irregular, chamado de “*flush*” coroidiano;
- Fase arterial: tem lugar de ½ a 1 seg depois de ter-se iniciado a fase coroidiana e pode durar de 1 a 2 seg. Caracteriza-se pela presença do corante nos ramos arteriulares retinianos. A fluoresceína fica confinada ao espaço intravascular devido à presença da barreira hematorretiniana interna, que corresponde às junções apertadas entre as células endoteliais dos vasos retinianos;
- Fase venosa precoce (fase arteriovenosa ou capilar): corresponde ao enchimento das veias retinianas principais e se caracteriza pela disposição laminar do contraste no interior destes vasos. Este período dura de seis a oito seg. É o período ideal para se começar a observar com detalhes a rede capilar perifoveolar;
- Fase venosa propriamente dita: as veias retinianas mostram-se totalmente preenchidas pela fluoresceína que já começa a deixar as arteríolas;
- Fase venosa tardia: não há quase mais contraste presente nos vasos da retina. Começa 50 a 60 seg após a injeção do contraste podendo durar cinco a dez minutos (min) ou mais, quando a denominaremos de fase tissular;
- Fase tissular: ausência de contraste nos ramos vasculares retinianos, com impregnação da membrana de Bruch, esclera e lâmina crivosa do disco óptico. Neste momento, praticamente só iremos perceber um anel de fluoresceína ao redor do disco óptico e a impregnação da esclera.

1.7.3- Alterações angiográficas no EMC

Após a administração sistêmica de fluoresceína sódica, o olho envolvido apresenta dilatação precoce dos capilares perifoveais e vazamento da fluoresceína, formando espaços cistoides maculares e impregnação tardia do nervo óptico associado ao vazamento dos capilares da cabeça do nervo óptico⁽⁷⁸⁾. Durante as fases iniciais do angiograma, a mácula aparece com aspecto escuro, enquanto o corante se difunde pela coroide e sistemas vasculares retinianos. Na fase venosa precoce, a presença de edema macular cistoide torna-se evidente com a dilatação dos capilares perifoveais e com o vazamento do transudato impregnado pelo corante. Nas fases mais tardias do angiograma, o vazamento a partir dos capilares profundos da circulação retiniana preenche os espaços císticos num padrão perifoveal estrelado ou em rosácea. Este fluido impregnado pelo corante acumula-se nas camadas plexiforme externa e nuclear interna da retina⁽⁸⁸⁾.

Segundo Miyake et al., o edema macular angiográfico pode ser classificado da seguinte forma: **0º**: angiograma sem vazamento. **Iº**: angiograma com mínimo vazamento de fluoresceína para dentro de um espaço cístico mas que não envolve toda a fóvea. **IIº**: angiograma revela vazamento que acomete toda a fóvea mas é menor que dois mm em diâmetro. **IIIº**: angiograma revela vazamento que acomete toda a fóvea e é maior que dois mm em diâmetro⁽⁵¹⁾ (Figura 2).

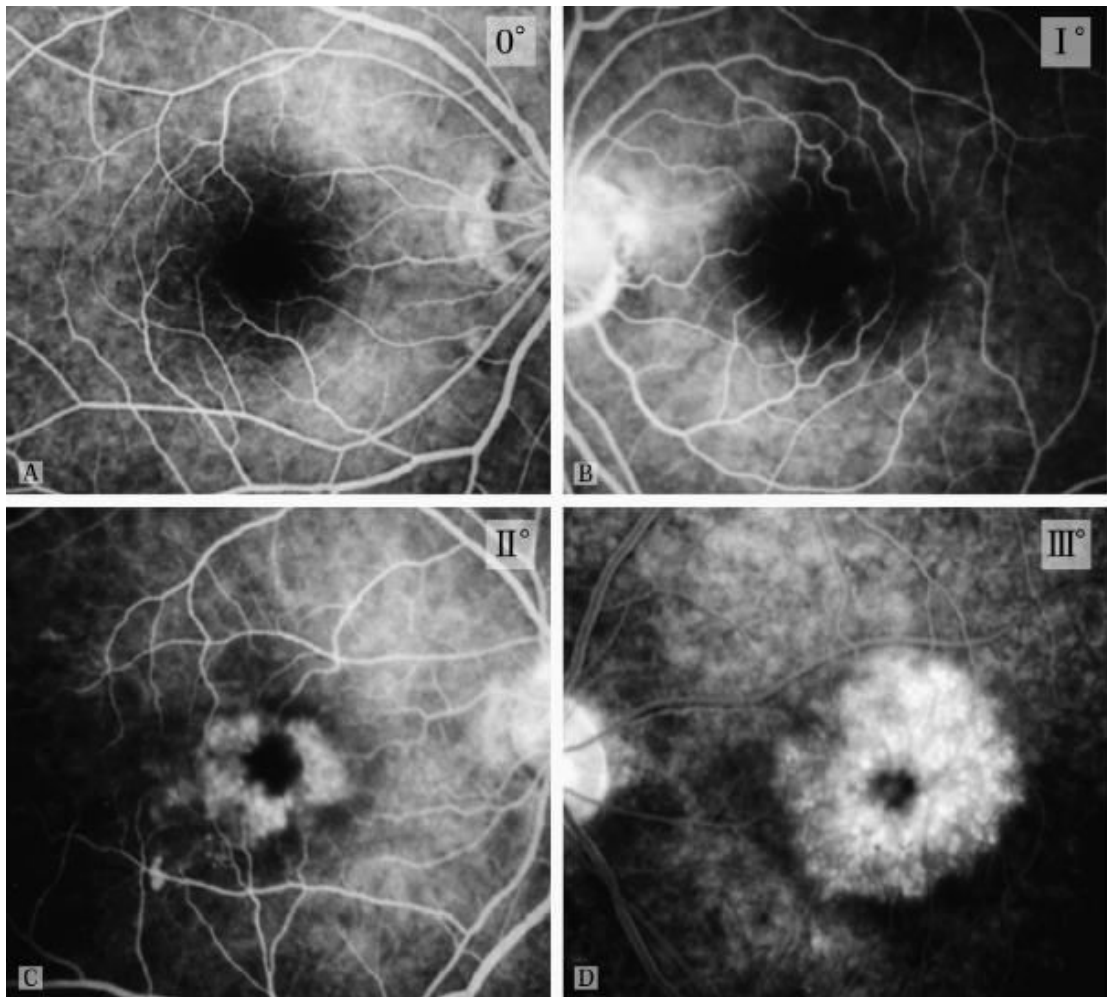


Figura 2- Classificação de Miyake: **0°**: angiograma sem vazamento. **I°**: angiograma com mínimo vazamento de fluoresceína para dentro de um espaço cístico mas que não envolve toda a fóvea. **II°**: angiograma revela vazamento que acomete toda a fóvea mas é menor que dois mm em diâmetro. **III°**: angiograma revela vazamento que acomete toda a fóvea e é maior que dois mm em diâmetro. Fonte: Asano S, Miyake K, Ota I, Sugita G, Kimura W, Sakka Y, et al. Reducing angiographic cystoid macular edema and blood-aqueous barrier disruption after small-incision phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation: multicenter prospective randomized comparison of topical diclofenac 0.1% and betamethasone 0.1%. J Cataract Refract Surg. 2008 Jan;34(1):57-63.

O edema macular angiográfico pode não estar associado à baixa acuidade visual e a sua gravidade pode não se correlacionar com o grau de perda visual. Uma das razões para isso é a de que o angiograma documenta fluido nos espaços cistoides na camada plexiforme externa, mas a piora da visão pode estar associada à edema na área de fotorreceptores ou outra área⁽⁷¹⁾.

1.7.4- Tomografia de coerência óptica

A tomografia de coerência óptica (OCT, do inglês *optical coherence tomography*) permite a complementação de dados obtidos pela angiografia no diagnóstico do EMC. O OCT permite a realização de cortes transversais de alta resolução dos tecidos *in situ* e em tempo real. Possui um mecanismo análogo ao ultrassom, utilizando luz ao invés da onda sonora, medindo o atraso do tempo do eco e a magnitude da luz refletida utilizando interferometria de baixa coerência. As imagens são geradas direcionando uma mira óptica ao tecido e fazendo o seu escaneamento de forma transversal, produzindo uma informação que pode ser demonstrada em escala de cinza ou escala colorida⁽⁸⁹⁾.

Uma espessura macular central de 315 micrômetros (μm) é considerada o limite superior da normalidade quando a avaliação é feita pelo Spectralis Spectral-Domain - OCT⁽⁹⁰⁾.

1.7.5- Tomografia de coerência óptica e EMC

O OCT tem se tornado um método de imagem importante e cada vez mais usado no diagnóstico de edema macular. O OCT permite uma avaliação detalhada das camadas retinianas e altamente reprodutível da medida da espessura macular⁽⁹¹⁾. Um aumento na espessura macular central pode ser evidenciado em pacientes com EMC⁽⁹²⁾. O EMC parece começar com alterações císticas na camada nuclear interna, evoluindo para alterações císticas combinadas nas camadas nuclear interna e plexiforme externa podendo progredir para a presença de fluido sub-retiniano⁽⁹³⁾.

1.8- Epidemiologia do EMC

Não se sabe de forma precisa a verdadeira incidência do EMC após cirurgia de catarata⁽⁷²⁾. A incidência do edema macular clinicamente aparente varia de 0% a 12 %^(64,65,70,71,74,94), ao passo que a incidência do edema macular angiográfico varia de 9.1% a 58%^(51,56,74,94-96), e a incidência diagnosticada pelo OCT é de 41%⁽⁹²⁾.

1.9- Justificativa

Embora Zanetti et al. já tenham relatado a eficácia do uso pré-operatório da prednisolona, do ceterolaco e do nepafenaco na manutenção da midríase intraoperatória quando comparado com o placebo⁹⁷, o uso profilático dos AINHs como prevenção para o EMC após a cirurgia de catarata permanece controverso. O melhor regime de tratamento pré-operatório e pós-operatório, bem como a sua dosagem e duração do tratamento permanecem indeterminados devido à falta de evidências clínicas^(72,74,75). Além disso, alguns estudos indicam que não há diferença entre o uso de corticoides e dos AINHs para a prevenção do EMC após cirurgia de catarata não complicada^(62,65,66).

OBJETIVOS

2.1- Objetivo principal

O objetivo deste estudo original foi comparar o efeito do uso pré-operatório e pós-operatório do colírio cetorolaco de trometamina 0,4% ao placebo, na prevenção do edema macular cistoide angiográfico, 5 semanas após a cirurgia de catarata não complicada.

2.2- Objetivos secundários

Avaliar a mudança na acuidade visual corrigida, a presença de edema macular clinicamente aparente, a pressão intraocular, e a espessura retiniana pós-operatória ao OCT nos grupos cetorolaco de trometamina 0,4% e placebo.

MATERIAL E MÉTODOS

3.1- Desenho do estudo

Foi realizado um ensaio clínico aleatorizado, prospectivo e mascarado para comparar o efeito do uso pré-operatório e pós-operatório do colírio corticosteroide ao colírio cetorolaco de trometamina 0,4%, na prevenção do edema macular cistoide angiográfico em pacientes submetidos à cirurgia de catarata por facoemulsificação não complicada.

3.2- Local e população do estudo

O desenho, a coleta dos dados, a análise estatística e a discussão do estudo foram realizados na disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Unicamp, São Paulo, Brasil, no período de fevereiro de 2011 a agosto de 2014.

3.3- Critérios de inclusão e exclusão

3.3.1- Critérios de inclusão

Pacientes com catarata nuclear de densidade 1 e 2 classificadas por LOCS II⁽¹⁰⁾, com indicação de cirurgia de catarata com implante de lente intraocular, sob anestesia local.

3.3.2- Critérios de exclusão

- Diabéticos;
- Hipertensos;
- Pacientes em uso de anti-inflamatórios não hormonais via oral ou tópicos;

- Pacientes em uso de colírios tópicos (incluindo anti-glaucomatosos);
- Pacientes com história de uveítes;
- Doença macular;
- Síndrome pseudoexfoliativa;
- Anormalidades oculares congênitas;
- Catarata nuclear de densidade 0 ou 3 classificadas por LOCS II⁽¹⁰⁾;
- Pacientes com história de cirurgia ocular prévia;
- Pacientes com história de injeção intraocular prévia;
- Pacientes que sofreram complicação intraoperatória durante a cirurgia de catarata neste estudo;
- Pacientes que se recusaram a realizar qualquer procedimento ou que violaram o protocolo durante este estudo.

3.4- Aleatorização e mascaramento

Cada um dos dois grupos de intervenção recebeu 50 números diferentes. Estes números foram transferidos para pequenos envelopes individuais e também fixados em cada colírio. Isso ajudou não só a aleatorizar os pacientes, mas também a mascarar os grupos de tratamento até a análise dos dados. Quando um paciente era incluído no estudo, recebia um envelope individual com uma numeração, que correspondia a um determinado frasco de colírio, cetorolaco de trometamina 0,4% (Acular LS®, Allergan®) ou dextrano 70/hipromelose (Lacribell®, Latinofarma®). Os frascos destes colírios eram identificados por números, de modo que o paciente não soubesse a que grupo pertencia. Os frascos de acetato de prednisolona 1% (Predfort®, Allergan®) e de gatifloxacino (Zymar®, Allergan®) também foram numerados para facilitar o tratamento e evitar que o paciente privilegiasse o uso de algum dos colírios em detrimento de outro.

Para os voluntários sorteados de cada grupo foi prescrita a respectiva medicação na apresentação como colírios. Para os voluntários do grupo placebo foi prescrito acetato de prednisolona 1% (Predfort®, Allergan®) e dextrano 70/hipromelose (Lacribell®, Latinofarma®). Para os voluntários do grupo cetorolaco foi prescrito acetato de prednisolona 1% (Predfort®, Allergan®) e cetorolaco de trometamina 0,4% (Acular LS®, Allergan®). Todos os voluntários receberam o colírio gatifloxacino (Zymar®, Allergan®).

Somente após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice I), os pesquisadores realizavam a alocação do paciente, procedendo à abertura do envelope lacrado contendo o número selecionado para cada participante. O número que o colírio possuía era anotado por um técnico e, logo após, o colírio era entregue ao paciente. Esses envelopes foram previamente preparados por uma pessoa alheia à pesquisa. O cirurgião e o oftalmologista que coletaram os dados eram mascarados quanto ao grupo a que os pacientes pertenciam. O grupo a que cada paciente pertencia foi revelado aos pesquisadores somente após a conclusão do estudo.

3.5- Coleta de dados

Os dados foram obtidos por intermédio de uma ficha de coleta de dados contendo as seguintes informações: número de registro do voluntário, idade, gênero, olho operado, presença de complicação intraoperatória, acuidade visual com correção pré e pós-operatória, tonometria, fundoscopia, resultados da angiografia e espessura macular ao OCT no olho operado (Apêndice II).

A acuidade visual com correção pós-operatória, a tonometria, a fundoscopia, a angiografia e o OCT foram realizados no mesmo dia, cinco semanas após a cirurgia de catarata.

Foi realizada uma análise tardia dos pacientes do estudo, 3 anos após a cirurgia, quanto à acuidade visual corrigida e OCT.

3.6- Procedimentos e técnica cirúrgica

Para os voluntários do grupo placebo foi prescrito acetato de prednisolona 1% (Predfort®, Allergan®) e dextrano 70/hipromelose (Lacribell®, Latinofarma®) 1 gota de 6/6 horas, no olho a ser operado, iniciadas 72 horas antes da cirurgia e mantidos por 35 dias de pós-operatório. Para os voluntários do grupo cetorolaco foi prescrito acetato de prednisolona 1% (Predfort®, Allergan®) e cetorolaco de trometamina 0,4% (Acular LS®, Allergan®) 1 gota de 6/6 horas, no olho a ser operado, iniciadas 72 horas antes da cirurgia e mantidos por 35 dias de pós-operatório.

O colírio antibiótico de gatifloxacino (Zymar®, Allergan®) foi prescrito 1 gota de 6/6 horas no olho a ser operado, iniciadas 72 horas antes da cirurgia e mantido por 7 dias de pós-operatório em todos os pacientes do estudo. A midríase pré-operatória foi realizada com os colírios de tropicamida 1.0% (Mydriacyl®, Alcon®) e fenilefrina 5 % (Allergan®). Foi instilada uma gota de cada colírio (tropicamida e fenilefrina) no olho do paciente nos seguintes intervalos: sessenta, quarenta e cinco e trinta min antes da cirurgia. A anestesia peribulbar foi realizada com 3 mililitros (ml) de lidocaína 2% no quadrante temporal inferior, associada a uma dose oral de 5 miligramas (mg) de diazepam, 30 min antes da cirurgia, sem sedação adicional.

A facoemulsificação foi realizada por um único cirurgião, F.R.Z., com a seguinte técnica cirúrgica: incisões em córnea clara tunelizadas de 1.0 milímetro (mm) e 3.0mm, esta última no eixo de maior curvatura corneana e respeitando uma distância de 120° entre as incisões, e uma capsulorrexe de aproximadamente 4mm com cystíto. A técnica de facoemulsificação escolhida foi a *stop and chop*, tendo sido implantada a lente intraocular dobrável (Crystal type 7B, Alcon®) no saco capsular, com injetor Monarch II® utilizando Cartucho C®. Os parâmetros de facoemulsificação foram estabelecidos antes de todas as cirurgias, sendo os mesmos para todos os pacientes. A cirurgia de catarata foi conduzida utilizando o facoemulsificador Legacy ® série 2000 (Alcon Laboratories, Inc.). Os parâmetros utilizados foram os seguintes: fase 1 (realização do sulco) com a altura da garrafa fixada em 85cm, 30ml/min de fluxo de aspiração, 80 milímetros de mercúrio (mmHg) de vácuo e poder do ultrassom de 50%; fase 2 (fratura e

conquista do núcleo) com a altura da garrafa fixada em 105cm, 40ml/min de fluxo de aspiração, 500mmHg de vácuo, e poder do ultrassom modo pulse de 50%, fase 3 (aspiração de resíduos corticais e polimento de cápsula anterior) com a altura da garrafa fixada em 105cm, 40ml/min de fluxo de aspiração e 500mmHg de vácuo.

Os pacientes foram avaliados no primeiro, sétimo dia e 5 semanas após a cirurgia ou conforme a necessidade individual de cada paciente.

A incidência de EMC angiográfico foi o desfecho primário, avaliada pela angiografia fluoresceínica 5 semanas após a cirurgia. A angiografia foi realizada de forma mascarada, com o aparelho VISUCAM^{PRO NM TM} (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA), com ângulo de 45 graus em uma sala escura, com as pupilas dos pacientes dilatadas. O EMC foi avaliado pelo menos 5 minutos após a injeção intravenosa de 2,5mL do contraste fluoresceína sódica 20% (Ophthalmos, Inc., São Paulo, Brasil). Essa concentração de fluoresceína foi utilizada porque permite que uma menor quantidade de solução alcalina, com uma maior concentração do corante, seja injetada, produzindo assim menos efeitos colaterais e menos mudanças no pH (potencial hidrogeniônico) sanguíneo. A classificação de Miyake⁽⁵¹⁾ foi utilizada para avaliar a presença de edema macular.

A acuidade visual corrigida após refração, pré e pós-operatória, foi realizada usando a tabela ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). Posteriormente foi realizada conversão em LogMAR (*logarithm of the minimum angle of resolution*) para permitir a análise estatística.

A presença de EMC clínico foi avaliada através da biomicroscopia do segmento posterior com lente Volk[®] (Volk Optical Inc., Mentor, OH, USA) de 78 dioptrias, em lâmpada de fenda Haag-Streit modelo 900 (Haag-Streit, Koeniz, Suíça), por um especialista experiente em retina (R.P.C.L.) e associada a uma acuidade visual menor que 74 letras (Snellen 0,6 - LogMar 0,2).

A medida da pressão intraocular foi feita três vezes utilizando o tonômetro de aplanção de Goldmann[®] (modelo R900, Haag-Streit, Koeniz, Suíça) sob anestesia tópica, e o valor médio foi registrado.

A espessura e volume macular foram obtidos através do tomógrafo de

coerência óptica de domínio espectral, Spectralis Spectral Domain[®], versão 5 do software (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Alemanha), usando o programa de aquisição *fast macular line*, que cobre 20° x 20°, centrado na fóvea e com pupilas dilatadas. A qualidade mínima exigida para que o exame fosse considerado válido era de 7/10.

O EMC foi caracterizado pela presença de espaços císticos bem definidos ou por um aumento na espessura retiniana acima de 315µm. A espessura do subcampo central, a espessura central mínima e o volume macular central foram avaliados em cada paciente.

Foi realizada uma análise tardia dos pacientes do estudo, 3 anos após a cirurgia, quanto à acuidade visual corrigida e OCT.

3.7- Análise estatística

Foi programada uma amostra mínima de 80 voluntários para avaliação do desfecho primário (incidência de EMC angiográfico). Assumindo uma prevalência de EMC angiográfico de 20%^(95,96), essa amostra permite um poder de 80% para a detecção de uma diferença maior ou igual a 19% no grupo cetorolaco em relação ao grupo placebo.

As medidas de tendência central e dispersão foram determinadas por meio da média, mediana e do desvio padrão (DP). Foram feitos testes para detectar diferenças entre as variáveis categóricas, usando o teste qui-quadrado. Para detectar diferenças entre os grupos para variáveis contínuas e categóricas foram feitos os testes de Mann-Whitney U ou teste de qui-quadrado de Pearson/Teste exato de Fisher. As variáveis quantitativas foram analisadas com o teste de análise de variância (*one way ANOVA*). O teste T de Student foi utilizado quando necessário. Resultados dessas análises foram considerados significantes se o valor de P fosse menor que 5%. A análise estatística foi executada com o *software* EpiInfoTM 2000 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA) e o SPSS[®] (versão 21; IBM[®] Corporation, Amonk, NY, USA).

3.8- Aspectos éticos da pesquisa

Todos os pacientes foram devidamente informados dos objetivos da pesquisa e somente foram incluídos no estudo após concordarem em participar e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice I). O projeto foi elaborado seguindo as recomendações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e da Declaração de Helsinque para pesquisa em seres humanos (2000), tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, sob o número # 044/2011 (Anexo I). O registro do protocolo clínico foi feito no site www.clinicaltrials.gov com o número # NCT01542190.

RESULTADOS

A população foi composta por 91 voluntários com indicação de cirurgia de catarata: 49 foram aleatorizados para o grupo placebo e 42 para o grupo cetorolaco. Cinco pacientes não completaram o estudo no grupo placebo: 1 paciente desistiu do estudo devido a evento adverso (sensação de ardência ao usar os colírios); 1 paciente foi excluído devido a complicações intraoperatórias; 1 paciente se recusou a realizar angiografia fluoresceínica; e 2 pacientes foram descontinuados do estudo devido à violação do protocolo. Cinco pacientes não completaram o estudo no grupo cetorolaco: 4 pacientes foram descontinuados devido à violação de protocolo e 1 paciente foi descontinuado do estudo devido à complicação intraoperatória. No total, 81 pacientes completaram o protocolo proposto na consulta, 5 semanas após a cirurgia: 44 no grupo placebo e 37 no grupo cetorolaco. Foi realizada uma análise tardia dos pacientes do estudo. 51 pacientes foram analisados quanto à acuidade visual corrigida e OCT 3 anos após a cirurgia. 31 pacientes completaram o seguimento de 3 anos no grupo placebo e 20 pacientes no grupo cetorolaco ($p=0,582$) (Figura 3).

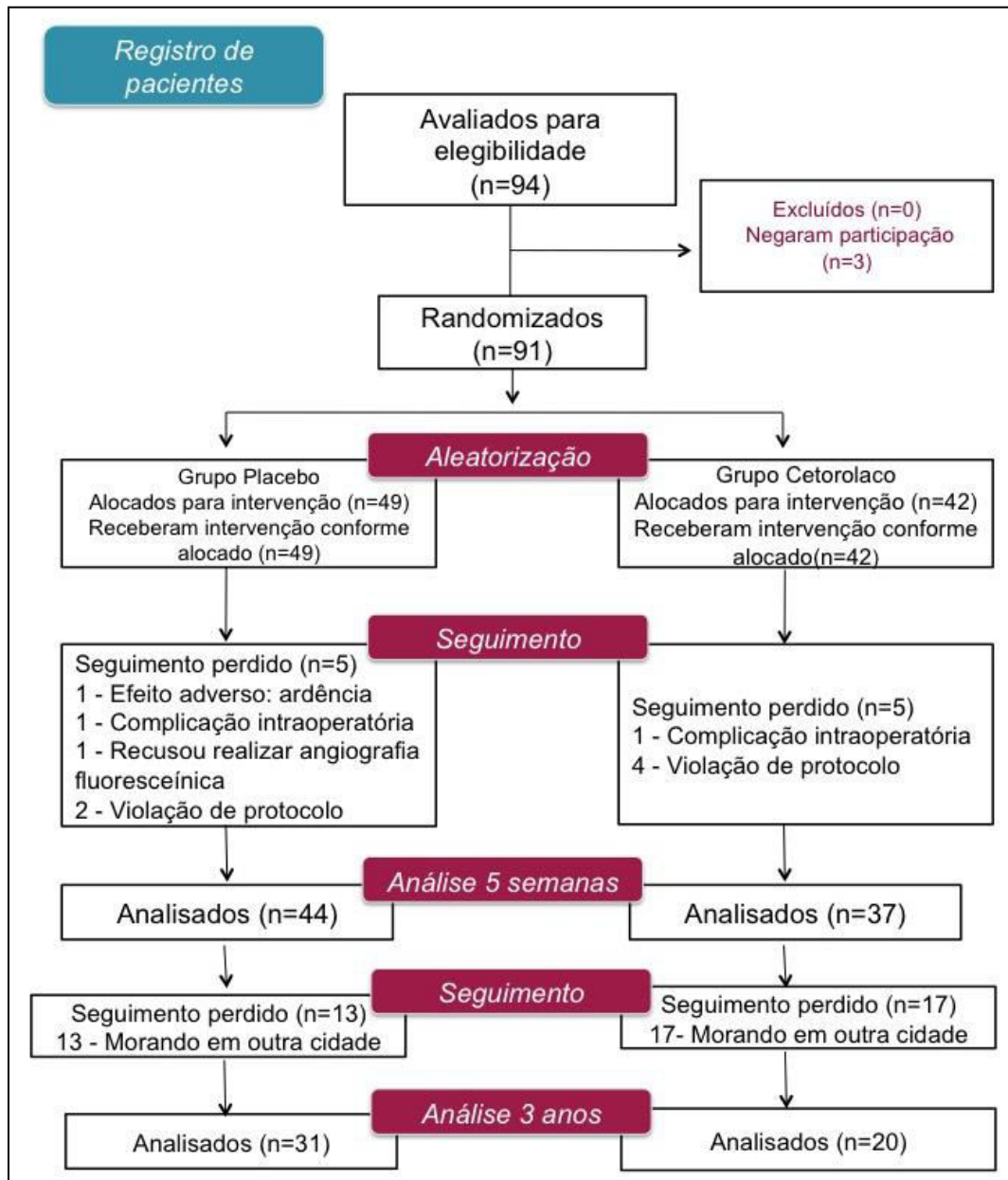


Figura 3- Fluxograma dos participantes do estudo.

A tabela 1 mostra a média da distribuição por faixa etária. As médias de idades nos grupos foram as seguintes: no grupo placebo foi de 66,1 com DP de 8,7 anos; no grupo cetorolaco, foi de 67,1 anos com DP de 10,8 anos. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação à idade ($P=0,617$).

A Acuidade visual corrigida pré-operatória foi de 53 ± 14 letras (Snellen 0,2 - LogMar 0,7) no grupo placebo e 57 ± 14 letras (Snellen 0,25 - LogMar 0,6) no grupo cetorolaco. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação à acuidade visual pré-operatória ($P=0,153$) (Tabela 1).

Verificou-se que 53,1 % (43/81) dos voluntários eram do sexo masculino, ao passo que 46,9% (38/81) eram do sexo feminino. No grupo placebo, 50% (22/44) dos voluntários eram do sexo masculino e 50% (22/44) eram do sexo feminino. No grupo cetorolaco, 56,8 % (21/37) dos voluntários eram do sexo masculino e 43,20% (16/37) eram do sexo feminino.

Não foi observada diferença significativa entre os grupos com relação à distribuição por sexo ($P=0,656$) (Tabela 1).

Tabela 1- Características clínicas e demográficas

Característica	Grupo Placebo (n = 44)			Grupo Cetorolaco 0,4% (n = 37)			Valor P
Idade (anos)	$66,1 \pm 8,7$			$67,1 \pm 10,8$			0,617 ^a
Média \pm DP							
AVCC	(letras)	(LogMar)	(Snellen)	(letras)	(LogMar)	(Snellen)	
pré-operatória	53 ± 14	0,7	0,2	57 ± 14	0,6	0,25	0,153 ^a
Sexo, n (%)							
Masculino	22 (50,0)			21 (56,8)			0,656 ^b
Feminino	22 (50,0)			16 (43,2)			

^aTeste estatístico: Mann-Whitney U; ^bTeste estatístico: Teste exato de Fisher; AVCC: acuidade visual com correção

Edema macular angiográfico foi verificado em 2/44 (4,5%) dos pacientes no grupo placebo e 2/37 (5,4%) dos pacientes no grupo cetorolaco. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação à incidência de edema macular angiográfico ($P=0,624$).

A acuidade visual corrigida pós-operatória foi de 85 ± 4 letras (Snellen 0,9 - LogMar 0,05) no grupo placebo e 83 ± 7 letras (Snellen 0,8 - LogMar 0,1) no grupo cetorolaco ($P=0,134$). A melhora na acuidade visual corrigida após a cirurgia de catarata foi de 32 ± 15 letras no grupo placebo e 26 ± 16 letras no grupo cetorolaco. ($P=0,069$). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação à acuidade visual corrigida no pós-operatório de 5 semanas. A acuidade visual corrigida pós-operatória 3 anos após o procedimento foi de 82 ± 6 letras (Snellen 0,8 - LogMar 0,1) no grupo placebo e 81 ± 8 letras (Snellen 0,8 - LogMar 0,1) no grupo cetorolaco ($P=0,480$). Não houve diferença estatística entre os grupos em relação à acuidade visual 3 anos após a cirurgia (Tabela 2).

Tabela 2- Acuidade visual

Grupo		Pré-operatório			Pós-operatório: 5 semanas			Pós-operatório: 3 anos		
		(letras)	(logMar)	(Snellen)	(letras)	(logMar)	(Snellen)	(letras)	(logMar)	(Snellen)
Placebo	AVCC média \pm DP	53 ± 14	0,7	0,2	85 ± 4	0,05	0,9	82 ± 6	0,1	0,8
	Olhos (n)	44			44			30		
Cetorolaco 0.4%	AVCC média \pm DP	57 ± 14			83 ± 7			81 ± 8		
	Olhos (n)	37	0,6	0,25	37	0,1	0,8	21	0,1	0,8
Análise Estatística	p	0,153 ^a			0,134 ^a			0,480 ^b		

^aTeste estatístico: ANOVA; ^bTeste estatístico: Mann-Whitney U; **AVCC**: Acuidade visual com correção; **DP**: Desvio padrão

A espessura do subcampo central média, espessura retiniana central mínima e volume macular central foram de $279,05\mu\text{m} \pm 29,11$, $226,41\mu\text{m} \pm 23,07$, $0,219 \pm 0,024$, respectivamente no grupo placebo. A espessura do subcampo central média, espessura retiniana central mínima e volume macular central foram de $282,08\mu\text{m} \pm 36,65$, $232,19\mu\text{m} \pm 32,34$, $0,221 \pm 0,029$, respectivamente no grupo cetorolaco. Não houve diferença estatística significante entre os grupos em relação à espessura do subcampo central média ($P=0,679$), espessura retiniana central

mínima ($P=0,352$) e volume macular central no pós-operatório de 5 semanas ($P=0,729$). 51 pacientes realizaram OCT 3 anos após o procedimento. A espessura do subcampo central média, espessura retiniana central mínima e volume macular central foram de $249\mu\text{m}$, $233\mu\text{m}$ e $0,19\text{mm}^3$, respectivamente no grupo placebo. A espessura do subcampo central média, espessura retiniana central mínima e volume macular central foram de $241\mu\text{m}$, $221\mu\text{m}$ e $0,19\text{mm}^3$, respectivamente no grupo cetorolaco. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação à espessura do subcampo central média ($P=0,341$), espessura retiniana central mínima ($P=0,334$) e volume macular central no pós-operatório de 3 anos ($P=0,828$) (Tabela 3).

Tabela 3- Valores médios e valores P associados para os resultados do OCT macular para os grupos placebo e cetorolaco

	Pós-operatório: 5 semanas			Pós-operatório: 3 anos		
	Placebo Grupo (n = 44)	Cetorolaco 0,4% Grupo (n = 37)	p	Placebo Grupo (n = 31)	Cetorolaco 0,4% Grupo (n = 20)	p
Espessura do subcampo central média \pm DP (μm)	279 ± 29	282 ± 37	0,679 ^a	249 ± 32	241 ± 30	0,341 ^b
Espessura central mínima \pm DP (μm)	226 ± 23	232 ± 32	0,352 ^a	233 ± 44	221 ± 37	0,334 ^b
Volume macular central médio \pm DP (mm^3)	$0,22 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,03$	0,729 ^a	$0,19 \pm 0,04$	$0,19 \pm 0,02$	0,828 ^b

^aTeste estatístico: Mann-Whitney U; ^bTeste estatístico: Teste t de Student; DP: Desvio padrão

Dentre os 2 pacientes do grupo placebo que desenvolveram edema macular cistoide angiográfico 5 semanas após a cirurgia, 1 apresentou acuidade visual corrigida de 88 letras e espessura do subcampo central média, espessura retiniana central mínima, e volume macular retiniano central de $303\mu\text{m}$, $255\mu\text{m}$ e $0,24\text{mm}^3$, respectivamente, (Figura 4) e o outro paciente apresentou acuidade visual corrigida de 77 letras e espessura do subcampo central média, espessura retiniana

central mínima, e volume macular retiniano central de 304 μm , 245 μm e 0,24 mm^3 , respectivamente. Dentre os 2 pacientes do grupo cetorolaco que desenvolveram edema macular cistoide angiográfico 5 semanas após a cirurgia, 1 apresentou acuidade visual corrigida de 77 letras e espessura do subcampo central média, espessura retiniana central mínima, e volume macular retiniano central de 289 μm , 249 μm e 0,23 mm^3 , respectivamente, (Figura 5) e o outro paciente apresentou acuidade visual corrigida de 61 letras e espessura do subcampo central média, espessura retiniana central mínima, e volume macular retiniano central de 281 μm , 200 μm e 0,22 mm^3 , respectivamente. Não houve evidência de edema macular cistoide na análise do OCT destes pacientes.

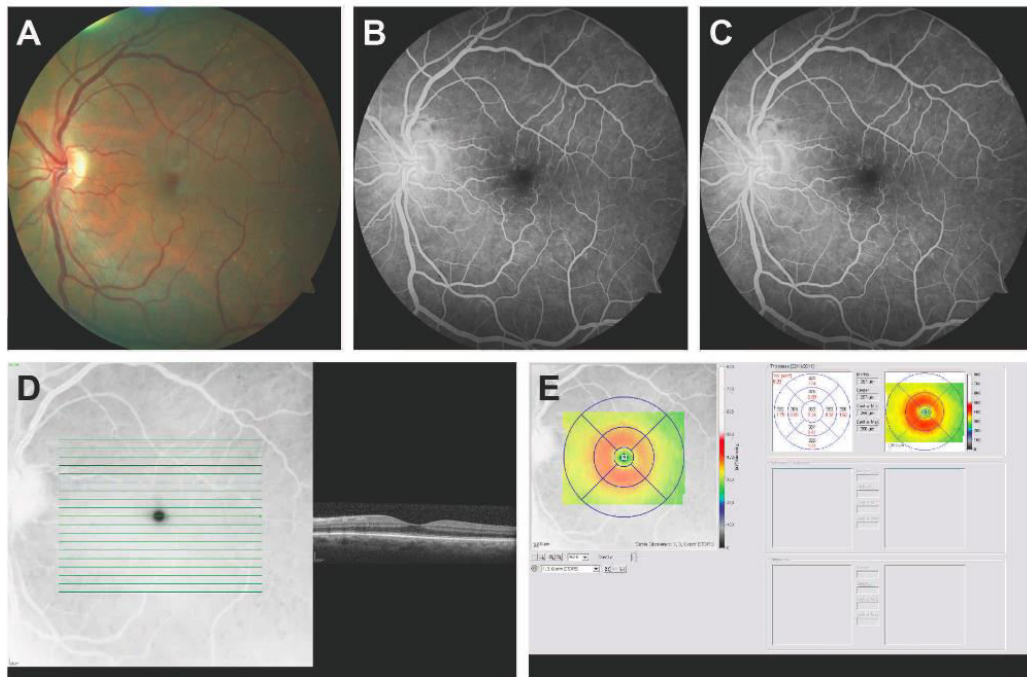


Figura 4- Imagens de paciente do grupo placebo com diagnóstico de EMC angiográfico. **(A)** Retinografia colorida. **(B)** Fase precoce da angiografia fluoresceínica. **(C)** Fase tardia da angiografia fluoresceínica. **(D)** Imagem ao OCT **(E)** Mapa de espessura; imagem ao OCT. AVCC de 88 letras e espessura do subcampo central média, espessura retiniana central mínima, e volume macular retiniano central de 303 μm , 255 μm e 0,24 mm^3 , respectivamente. Não houve evidência de EMC ao OCT.

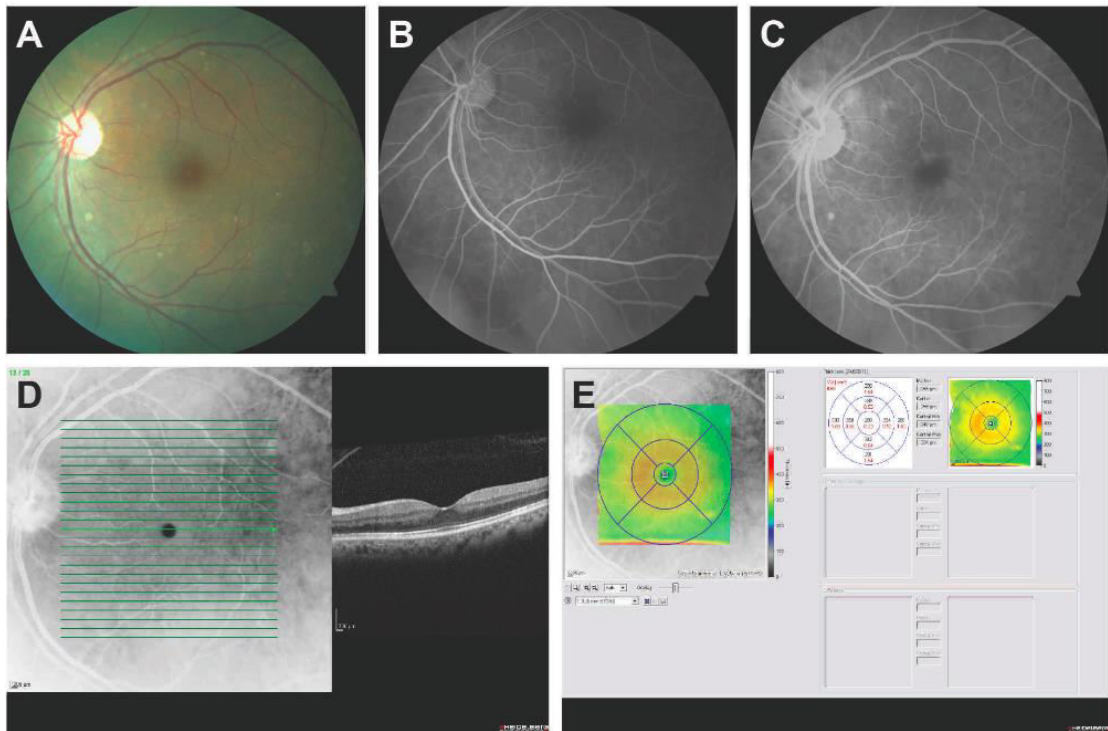


Figura 5- Imagens de paciente do grupo cetorolaco com diagnóstico de EMC angiográfico. **(A)** Retinografia colorida. **(B)** Fase precoce da angiografia fluoresceínica. **(C)** Fase tardia da angiografia fluoresceínica. **(D)** Imagem ao OCT **(E)** Mapa de espessura; imagem ao OCT. AVCC de 77 letras e espessura do subcampo central média, espessura retiniana central mínima, e volume macular retiniano central de 289 μ m, 249 μ m e 0,23mm³, respectivamente. Não houve evidência de EMC ao OCT.

O único efeito adverso observado foi a sensação de ardência 1,23% (1/81) em um paciente do grupo placebo. Não houve elevações significativas na PIO em ambos os grupos. A PIO média foi de 13 ± 2 mmHg no grupo placebo e 13 ± 3 mmHg no grupo cetorolaco ($P=0,695$). A PIO mais alta verificada 1 mês após a cirurgia de catarata foi de 19mmHg no grupo placebo e 17mmHg no grupo cetorolaco. Não houve eventos adversos sérios.

DISCUSSÃO

No presente estudo verificamos que o uso da prednisolona 1% como anti-inflamatório foi tão efetivo quanto a combinação da prednisolona 1% com o ceterolaco 0,4% na prevenção do EMC para cirurgia de catarata não complicada. A maioria dos pacientes em ambos os grupos obteve excelentes resultados visuais. Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à incidência de EMC diagnosticado de forma clínica, pela angiografia fluoresceínica ou pela análise ao OCT.

Rosseti et al demonstraram em uma metanálise os efeitos terapêuticos benéficos dos AINHs e corticosteroides na prevenção e tratamento do EMC⁽⁷⁴⁾. Todavia ainda não há um consenso em relação à melhor maneira de se prevenir o EMC agudo do pseudofácico⁽⁹⁸⁾.

Vários estudos prévios relataram que o uso tópico profilático dos AINHs é efetivo na prevenção do EMC angiográfico em pacientes submetidos à cirurgia de catarata^(51,56,57,74). Entretanto, estes achados não estiveram associados à melhora da acuidade visual^(51,56). Donnenfeld et al sugeriram que os pacientes recebessem ceterolaco de trometamina 0,4% tópico 3 dias antes da cirurgia de facoemulsificação do cristalino, pois esse regime possibilitou uma melhor acuidade visual 2 semanas após a cirurgia, em comparação com o grupo controle, apesar de não haver diferença em relação à incidência de EMC diagnosticado de forma clínica. Além disso, neste estudo não foi observada diferença entre os grupos no que se refere à acuidade visual 3 meses após a cirurgia⁽⁹⁹⁾. Wittpenn et al relataram que o uso adicional de ceterolaco 0,4% diminuiu a incidência de EMC diagnosticado de forma clínica e ao OCT realizado 4 semanas após a cirurgia, sugerindo seu uso com início 3 dias antes da cirurgia e por 4 semanas após o procedimento. Entretanto, não houve neste estudo diferença estatística significativa entre os grupos para acuidade visual corrigida⁽⁷⁰⁾. Asano et al compararam a eficácia do uso de um AINH tópico (diclofenaco 0,1%) e um corticoide tópico (betametasona 0,1%) na prevenção do EMC. O diclofenaco 0,1% foi mais eficaz que a betametasona 0,1% na prevenção do EMC angiográfico, mas não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação à acuidade visual corrigida após a cirurgia⁽⁵¹⁾. Embora os AINHs sejam efetivos na redução da incidência do EMC angiográfico, do EMC analisado ao

OCT e na melhora da acuidade visual a curto prazo, quando comparados ao placebo ou formulações de corticoides com baixa penetração corneana, seu uso não parece conferir benefício a longo prazo. Além disso, os corticoides podem ter um efeito anti-inflamatório muito diverso devido às variações nas suas formulações⁽⁶¹⁾. A betametasona 0,1% e a dexametasona 0,1% têm um pico de concentração no humor aquoso (7,7ng/ml e 31,0ng/ml respectivamente) muito menor que o acetato de prednisolona 1% (669,6ng/ml) após uma única aplicação, podendo levar a um menor efeito anti-inflamatório intraocular⁽¹⁰⁰⁾.

No presente estudo, não houve diferença estatística significativa entre os grupos no que se refere à acuidade visual corrigida 5 semanas após a cirurgia de catarata ($P=0,069$), sugerindo que o uso tópico adjuvante do cetorolaco não confere benefício adicional em termos de acuidade visual corrigida pós-operatória. Além disso, no presente estudo, usamos a prednisolona 1% no pré-operatório e no pós-operatório, ao passo que estudos prévios que sugerem o uso profilático do cetorolaco 0,4% usaram a prednisolona 1% somente no pós-operatório^(70,99). Esta variação no protocolo do estudo poderia explicar o porquê de nossos resultados serem diferentes da literatura que defende o uso do cetorolaco, em termos de incidência de EMC. O efeito sinérgico entre os AINHs e os corticoides para a prevenção do EMC não pode ainda ser provado. Embora alguns estudos demonstrem um melhor efeito terapêutico na redução da incidência do EMC e na melhora da acuidade visual a curto prazo, com o uso combinado dos AINHs e dos corticoides, comparado ao uso dos corticoides de forma isolada, este efeito, considerado aditivo, pode ser alcançado aumentando a dose de apenas um dos agentes⁽⁶¹⁾.

Há evidências sugerindo não haver diferenças entre o uso tópico de corticoides e o uso de AINHs na prevenção de EMC⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾. Chatziralli et al avaliaram o benefício do uso tópico do cetorolaco de trometamina 0,5% adicional a uma combinação de antibiótico/corticoide (tobramicina 0,3% - dexametasona 0,1%) em pacientes submetidos à facoemulsificação do cristalino não complicada, e a acuidade visual corrigida pós-operatória não diferiu entre os grupos analisados em nenhum momento do estudo⁽⁶⁵⁾. Moschos et al avaliaram a eficácia do uso tópico adicional do diclofenaco 0,1% no pré-operatório e pós-operatório em pacientes submetidos a cirurgia de catarata não complicada em uso de cloranfenicol 0,5% -

dexametasona 0,1%. O uso adjuvante do AINH (diclofenaco 0,1%) parece não oferecer benefício adicional em termos de espessura macular ao OCT ou acuidade visual corrigida no pós-operatório quando comparado ao grupo antibiótico/esteroide⁽⁶⁴⁾. Os efeitos do uso profilático do cetorolaco observados em nosso estudo são consistentes com os achados de Almeida et al, que constataram não haver diferença no volume macular, 1 mês após cirurgia de catarata não complicada, nos pacientes tratados com cetorolaco 0,5%, nepafenaco 0,1% ou placebo (adicional ao uso de antibiótico e prednisolona 1% tópicos)⁽⁶²⁾. Mathys e Cohen avaliaram o impacto do uso do nepafenaco 0,1% na espessura macular e na acuidade visual corrigida pós-operatória em pacientes com baixo risco para desenvolvimento de EMC. O aumento na espessura macular no pós-operatório foi considerado pequeno e sem interferência na acuidade visual corrigida final em ambos os grupos estudados, controle e tratamento⁽⁶⁶⁾. Tzelikis et al. compararam, em um estudo posterior a este, a eficácia anti-inflamatória do cetorolaco de trometamina 0,4% e do nepafenaco ao placebo para profilaxia do EMC. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação à acuidade visual corrigida ou qualquer medida realizada ao OCT⁽⁶³⁾.

Kim et al. publicaram em junho de 2015 um artigo de revisão no qual relatam haver falta de evidências que apoiem o benefício a longo prazo (maior que 3 meses após a cirurgia) do uso dos AINHs para a prevenção de perda visual por EMC, quando comparado aos corticosteroides em equivalente dose⁽⁶¹⁾. No presente estudo não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação à acuidade visual corrigida pós-operatória 5 semanas após a cirurgia de catarata ($P=0,134$), tampouco 3 anos após o procedimento ($P=0,480$). Não houve ainda diferença significativa em relação à espessura do subcampo central média, espessura retiniana central mínima ou volume macular retiniano central em nenhum dos dois períodos analisados. No presente estudo, a prednisolona 1% foi tão eficaz na prevenção do EMC angiográfico após a cirurgia de catarata quanto a combinação prednisolona 1% e cetorolaco 0,4%.

A melhora na acuidade visual corrigida 5 semanas após a cirurgia de catarata foi de 32 ± 15 letras no grupo placebo e 26 ± 16 letras no grupo cetorolaco ($P=0,069$) e este parece ser o resultado do efeito negativo do AINH sobre a superfície ocular em contraste ao lubrificante usado no grupo placebo.

Há relatos na literatura de toxicidade corneana com o uso dos AINHs tópicos⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾. Dessa forma, deve-se considerar o custo adicional e os possíveis efeitos adversos na prescrição dos AINHs⁽⁶¹⁾.

Wielders et al. publicaram em julho de 2015 uma metanálise relatando uma menor incidência de EMC após cirurgia de catarata em pacientes que usaram AINHs ou a combinação de AINHs com corticosteroides em relação aos que só utilizaram corticosteroides. Mas reconhecem a necessidade de um grande estudo multicêntrico como o PREMED (PRevention of Macular EDema After Cataract Surgery) financiado pela Sociedade Europeia de Catarata e Cirurgia Refrativa, que vai comparar a eficácia dos AINHs tópicos, corticosteroides tópicos e a combinação de ambos para prevenir a ocorrência de EMC após cirurgia de catarata em pacientes não-diabéticos. O desfecho primário será a mudança na espessura central ao OCT 6 semanas após a cirurgia de catarata. Os resultados finais são esperados para 2016⁽¹⁰⁵⁾.

Embora alguns ensaios clínicos tenham avaliado a eficácia do ceterolaco versus o controle para a prevenção do edema macular cistoide agudo do pseudofácico^(62,65,70,99), os autores não têm conhecimento de um ensaio clínico que avaliou a incidência de EMC angiográfico com o uso deste esquema terapêutico, ceterolaco 0,4% e prednisolona 1% versus prednisolona 1% e placebo no pré-operatório e pós-operatório; na vigência desta terapia, o EMC angiográfico foi comparado à acuidade visual corrigida e OCT pela primeira vez. Apesar de poucos fundamentos há vasta literatura defendendo o uso adjunto indiscriminado de AINHs nas facectomias^(51,56,57,74). Embora haja opiniões que não enxerguem benefício adicional, não tínhamos anteriormente um estudo com angiografia que demonstrasse essa tese.

Limitações deste estudo são o tamanho da amostra e a grande perda de pacientes no seguimento de 3 anos. O poder da amostra deveria ser de 80%, mas a incidência de EMC à angiografia foi abaixo do estimado, o que comprometeu uma análise conclusiva para encontrar diferença entre os grupos baseada neste desfecho primário.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo sugerem que o uso tópico do ceterolaco de trometamina 0,4% não acrescenta benefício como adjuvante na profilaxia do edema macular cistoide angiográfico em cirurgia de catarata não complicada.

Não houve diferença estatística em relação a estes parâmetros entre os grupos, corroborando a conclusão de que o uso profilático do ceterolaco 0,4% não é necessário em cirurgia de catarata não complicada.

REFERÊNCIAS

1. Arieta CEL, Ventura R. Cegueira por catarata no Brasil. In: Prevenção à Cegueira: 10 anos para 2020. Rio de Janeiro: Walprint Gráfica e Editora Ltda; 2010; p.108-133.
2. Ruit S, Tabin GC, Nissman SA, Paudyal G, Gurung R. Low-cost high-volume extracapsular cataract extraction with posterior chamber intraocular lens implantation in Nepal. *Ophthalmology*.1999 Oct;106(10):1887-92.
3. Prajna NV, Rahamatullah R. Changing trends in the intraocular lens acceptance in rural Tamil Nadu. *Indian J Ophthalmol*. 1995 Dec;43(4):177-9.
4. Natchiar GN, Thulasiraj RD, Negrel AD, Bangdiwala S, Rahmathallah R, Prajna NV, et al. The Madurai Intraocular Lens Study. I: A randomized clinical trial comparing complications and vision outcomes of intracapsular cataract extraction and extracapsular cataract extraction with posterior chamber intraocular lens. *Am J Ophthalmol*.1998 Jan;125(1):1-13.
5. Foster A. Cataract and “Vision 2020-the right to sight” initiative. *Br J Ophthalmol*. 2001 Jun;85(6):635-7.
6. Rodrigues MLV, Kara-José N. Catarata como causa de cegueira e situação atual da cirurgia da catarata na América Latina. In: Prevenção da cegueira por catarata. Campinas: Unicamp. 1996;p.11-18.
7. Truscott RJ, Chen YC, Shaw DC. Evidence for the participation of alpha B-crystallin in human age-related nuclear cataract. *Int J Biol Macromol*. 1998 May-Jun;22(3-4):321-30.
8. Glasser A. On modeling the causes of presbyopia. *Vision Res*. 2001 Nov;41(24):3083-7.
9. Duke-Elder S. The treatment of cataract. In: System of Ophthalmology. London: H. Kimpton; 1969;p.248-9.

10. Chylack LT, Leske MC, McCarthy D, Khu P, Kashiwagi T, Sperduto R. Lens opacities classification system II (LOCS II). *Arch Ophthalmol*. 1989 Jul;107(7):991–7.
11. Chylack LT, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1993 Jun;111(6):831–6.
12. Harper RA, Shock JP. Lens. In: Riordan-Eva P, Cunningham EP. Vaughan & Asbury's General Ophthalmology, 18th edition. USA: MacGraw-Hill. 2011;p.174-82. LANGE Clinical Medicine.
13. Management of functional impairment due to cataract in adults. Cataract Management Guideline Panel. *Ophthalmology*. 1993 Aug;100(8 Suppl):1S–350S.
14. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004 Nov;82(11):844–51.
15. Foster A, Johnson G. Blindness in the developing world. *Br J Ophthalmol*. 1993 Jul;77(7):398–9.
16. Apple DJ, Ram J, Foster A, Peng Q. Elimination of cataract blindness: a global perspective entering the new millenium. *Surv Ophthalmol*. 2000 Nov;45 Suppl 1:S1–196.
17. Epidemiology of Cataracts. In: American Academy of Ophthalmology - Lens and Cataract. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology. 2009;p.71-4.
18. World Health Organization. [Acesso em 25 ago 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index1.html>.
19. Lundström M, Barry P, Henry Y, Rosen P, Stenevi U. Evidence-based guidelines for cataract surgery: guidelines based on data in the European Registry of Quality Outcomes for Cataract and Refractive Surgery database. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Jun;38(6):1086-93.

20. Lewallen S, Courtright P. Gender and use of cataract surgical services in developing countries. *Bull World Health Organ*. 2002;80(4):300–3.
21. Leite Arieta CE, Jos NK, Carvalho Filho DM, Ruiz Alves M. Optimization of a university cataract-patient care service in Campinas, Brazil. *Ophthalmic Epidemiol*. 1999 Jun;6(2):113–23.
22. Cook CD, Stulting AA. Prevalence and incidence of blindness due to age-related cataract in the rural areas of South Africa. *S Afr Med J*. 1995 Jan;85(1):26–7.
23. Brasil. Conselho Brasileiro de Oftalmologia. As Condições de Saúde Ocular no Brasil. [Acesso em 25 ago 2015]. Disponível em: http://www.cbo.net.br/novo/publicacoes/Condicoes_saude_ocular_IV.pdf.
24. Schein OD. Assessing what we do. The example of preoperative medical testing. *Arch Ophthalmol*. 1996 Sep;114(9):1129-31.
25. Kara-José N, Almeida GV, Alves MR, Kikuta HS, Arieta CEL. Campanha nacional de prevenção de cegueira e reabilitação visual do idoso - 1996. *Rev Med S Paulo*. 1997;76(6):293-6.
26. Ungaro ABS, Vilella FF, Klein RCA, Kara-José N, Alves MR, Cresta FB. Campanha nacional de prevenção da cegueira e campanha nacional de reabilitação visual do idoso: experiência no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Rev Med S Paulo*. 1997;76:97-100.
27. Foster A. Cataract--a global perspective: output, outcome and outlay. *Eye (Lond)*. 1999 Jun;13(Pt 3b):449-53.
28. Kara-José N, Arieta CEL, Temporini E, Kang K, Ambrósio L. Tratamento cirúrgico de catarata senil: óbices para o paciente. *Tratamento cirúrgico de catarata senil: óbices para o paciente*. 1996;59:573-7.
29. Kelman CD. Phaco-emulsification and aspiration. A new technique of cataract removal. A preliminary report. *Am J Ophthalmol*. 1967 Jul;64(1):23-35.
30. Gimbel HV, Neuhann T. Development, advantages, and methods of the continuous circular capsulorhexis technique. *J Cataract Refract Surg*. 1990 Jan;16(1):31-7.

31. Allarakhia L, Knoll RL, Lindstrom RL. Soft intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg.* 1987 Nov;13(6):607-20.
32. Oliveira FB. Facectomia: Técnicas. In: Catarata. 2 ed. São Paulo: Cultura Médica; Guanabara Koogan. 2008;p.157-67.
33. Bernitsky DA, Stark WJ, McCartney DL, Wong SK, Maumenee AE, Gottsch JD, et al. Changing indications for intraocular lenses: guidelines (legal and ethical) for cataract surgery. *Trans New Orleans Acad Ophthalmol.* 1988;36:1-8.
34. Moorman C, Sommer A, Stark W, Enger C, Payne J, Maumenee AE. Changing indications for cataract surgery: 1974 to 1988. *Ophthalmic Surg.* 1990 Nov;21(11):761-6.
35. Bellan L. Preoperative testing for cataract surgery. *Can J Ophthalmol J Can Ophthalmol.* 1994 Jun;29(3):111-4.
36. Breslin PP. Mortality in ophthalmic surgery. *Int Ophthalmol Clin.* 1973 Summer;13(2):215-26.
37. Linebarger EJ, Hardten DR, Shah GK, Lindstrom RL. Phacoemulsification and modern cataract surgery. *Surv Ophthalmol.* 1999 Sep-Oct;44(2):123-47.
38. Rosenfeld SI, Litinsky SM, Snyder DA, Plosker H, Astrove AW, Schiffman J. Effectiveness of monitored anesthesia care in cataract surgery. *Ophthalmology.* 1999 Jul;106(7):1256-61.
39. Schein OD, Katz J, Bass EB, Tielsch JM, Lubomski LH, Feldman MA, et al. The value of routine preoperative medical testing before cataract surgery. Study of Medical Testing for Cataract Surgery. *N Engl J Med.* 2000 Jan 20;342(3):168-75.
40. Powe NR, Schein OD, Gieser SC, Tielsch JM, Luthra R, Javitt J, et al. Synthesis of the literature on visual acuity and complications following cataract extraction with intraocular lens implantation. Cataract Patient Outcome Research Team. *Arch Ophthalmol.* 1994 Feb;112(2):239-52.
41. Oliveira DF, Lira RP, Lupinacci AP, Paccola M, Arieta CE. Cataract surgery complications as a cause of visual impairment in a population aged 50 and over. *Cad Saúde Pública Minist Saúde Fundação Oswaldo Cruz Esc Nac Saúde Pública.* 2008 Oct;24(10):2440-4.

42. Júnior JOL, Serrano SC, Teodoro AL, Dana BA. Os anti-inflamatórios não hormonais. *Prática Hospitalar* 2007;9(51):173-8.
43. Brenol JCT, Xavier RM, Marasca J. Antiinflamatórios não hormonais convencionais. *Rev Bras Med.* 2000;57:33-40.
44. Chahade WH, Giorgi RDN, Szajubok JCM. Antiinflamatórios não hormonais. *Einstein.* 2008;6(1):166-74.
45. Ambache N. Irin, a smooth-muscle contracting substance present in rabbit iris. *J Physiol.* 1955 Sep;28;129(3):65-66P.
46. Eakins K. E. Prostaglandins and prostaglandin synthetase inhibition: actions in ocular disease of prostaglandin synthetase inhibitors. In: *Prostaglandin Synthetase Inhibitors.* New York: Raven Press. 1974;p.343.
47. Waitzman MB. Possible new concepts relating prostaglandins to various ocular functions. *Surv Ophthalmol.* 1970 Jan;14(4):301-26.
48. Neufeld AH, Sears ML. Prostaglandin and eye. *Prostaglandins.* 1973 Aug;4(2):157-75.
49. Neufeld AH, Sears ML. The site of action of prostaglandin E2 on the disruption of the blood-aqueous barrier in the rabbit eye. *Exp Eye Res.* 1973 Dec 10;17(5):445-8.
50. Cervantes-Coste G, Sánchez-Castro YG, Orozco-Carroll M, Mendoza-Schuster E, Velasco-Barona C. Inhibition of surgically induced miosis and prevention of postoperative macular edema with nepafenac. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:219-26.
51. Asano S, Miyake K, Ota I, Sugita G, Kimura W, Sakka Y, et al. Reducing angiographic cystoid macular edema and blood-aqueous barrier disruption after small-incision phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation: multicenter prospective randomized comparison of topical diclofenac 0.1% and betamethasone 0.1%. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Jan;34(1):57-63.
52. Hirneiss C, Neubauer AS, Kampik A, Schönfeld C-L. Comparison of prednisolone 1%, rimexolone 1% and ketorolac tromethamine 0.5% after cataract extraction: a prospective, randomized, double-masked study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005 Aug;243(8):768-73.

53. Podos SM. Prostaglandins, nonsteroidal anti-inflammatory agents and eye disease. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1976;74:637-60.
54. Kulkarni PS. Steroids in ocular therapy. In: *Textbook of Ocular Pharmacology.* Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997;p.63-7.
55. Flach AJ. Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin.* 2002 Winter;42(1):1-11.
56. Miyake K, Masuda K, Shirato S, Oshika T, Eguchi K, Hoshi H, et al. Comparison of diclofenac and fluorometholone in preventing cystoid macular edema after small incision cataract surgery: a multicentered prospective trial. *Jpn J Ophthalmol.* 2000 Jan-Feb;44(1):58-67.
57. Solomon LD. Efficacy of topical flurbiprofen and indomethacin in preventing pseudophakic cystoid macular edema. Flurbiprofen-CME Study Group I. *J Cataract Refract Surg.* 1995 Jan;21(1):73-81.
58. O'Brien TP. Emerging guidelines for use of NSAID therapy to optimize cataract surgery patient care. *Curr Med Res Opin.* 2005 Jul;21(7):1131-7.
59. Price MO, Price FW. Efficacy of topical ketorolac tromethamine 0.4% for control of pain or discomfort associated with cataract surgery. *Curr Med Res Opin.* 2004 Dec;20(12):2015-9.
60. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Acesso em 4 out 2015]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos>
61. Kim SJ, Schoenberger SD, Thorne JE, Ehlers JP, Yeh S, Bakri SJ. Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cataract Surgery: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* [Internet]. [Acesso em 27 ago 2015]. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642015004649>
62. Almeida DR, Khan Z, Xing L, Bakar SN, Rahim K, Urton T, et al. Prophylactic nepafenac and ketorolac versus placebo in preventing postoperative macular edema after uneventful phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Sep; 38(9):1537-43.

63. Tzelikis PF, Vieira M, Hida WT, Motta AF, Nakano CT, Nakano EM, et al. Comparison of ketorolac 0.4% and nepafenac 0.1% for the prevention of cystoid macular oedema after phacoemulsification: prospective placebo-controlled randomised study. *Br J Ophthalmol*. 2015 May;99(5):654-8.
64. Moschos MM, Chatziralli IP, Pantazis P, Rouvas AA, Sergentanis TN. Is topical diclofenac essential before and after uneventful phacoemulsification cataract surgery? *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012 Aug;28(4):335-9.
65. Chatziralli IP, Papazisis L, Sergentanis TN. Ketorolac plus tobramycin/dexamethasone versus tobramycin/dexamethasone after uneventful phacoemulsification surgery: a randomized controlled trial. *Ophthalmologica*. 2011;225(2):89-94.
66. Mathys KC, Cohen KL. Impact of nepafenac 0.1% on macular thickness and postoperative visual acuity after cataract surgery in patients at low risk for cystoid macular oedema. *Eye (Lond)*. 2010 Jan;24(1):90-6.
67. Pleyer U, Ursell PG, Rama P. Intraocular pressure effects of common topical steroids for post-cataract inflammation: are they all the same? *Ophthalmol Ther*. 2013 Dec;2(2):55–72.
68. Normal Macula. In: Agarwal A. Gass' Atlas of Macular Diseases. 5th Edition. USA: Saunders; 2012;vol.1,chapter 1.
69. Ryan SJ. Retina. 5th Edition. USA: Saunders. 2013;p2-50.vol1.
70. Wittpenn JR, Silverstein S, Heier J, Kenyon KR, Hunkeler JD, Earl M. A randomized, masked comparison of topical ketorolac 0.4% plus steroid vs steroid alone in low-risk cataract surgery patients. *Am J Ophthalmol*. 2008 Oct; 146(4):554-60.
71. Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1998;96:557-634.
72. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2010 Mar-Apr;55(2):108-33.


73. Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 1953 May;36(5):599-619.
74. Rossetti L, Chaudhuri J, Dickersin K. Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. The results of a meta-analysis. *Ophthalmology.* 1998 Mar;105(3):397-405.
75. Kim A, Stark WJ. Are topical NSAIDs needed for routine cataract surgery? *Am J Ophthalmol.* 2008 Oct;146(4):483-5.
76. Rossetti L, Autelitano A. Cystoid macular edema following cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000 Feb;11(1):65-72.
77. Dellaporta A. Fundus changes in postoperative hypotony. *Am J Ophthalmol.* 1955 Dec;40(6):781-5.
78. Gass JD, Norton EW. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol.* 1966 Nov;76(5):646-61.
79. Miyake K. Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin (I). A preliminary report. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1977 Aug; 8;203(2):81-8.
80. Miyake K, Sugiyama S, Norimatsu I, Ozawa T. Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin (III) radioimmunoassay measurement of prostaglandins in the aqueous during and after lens extraction procedures. *Albrecht Von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1978 Dec 15;209(2):83-8.
81. Wolf EJ, Braunstein A, Shih C, Braunstein RE. Incidence of visually significant pseudophakic macular edema after uneventful phacoemulsification in patients treated with nepafenac. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Sep;33(9):1546-9.
82. Almeida DR, Johnson D, Hollands H, Smallman D, Baxter S, Eng KT, et al. Effect of prophylactic nonsteroidal antiinflammatory drugs on cystoid macular edema assessed using optical coherence tomography quantification of total macular volume after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Jan;34(1):64-9.

83. Brar M, Yuson R, Kozak I, Mojana F, Cheng L, Bartsch DU, et al. Correlation between morphologic features on spectral-domain optical coherence tomography and angiographic leakage patterns in macular edema. *Retina* 2010 Mar;30(3):383-9.
84. Horii T, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Uji A, Arakawa N, et al. Relationship between fluorescein pooling and optical coherence tomographic reflectivity of cystoid spaces in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012 May; 119(5):1047-55.
85. Gharbiya M, Cruciani F, Cuozzo G, Parisi F, Russo P, Abdolrahimzadeh S. Macular thickness changes evaluated with spectral domain optical coherence tomography after uncomplicated phacoemulsification. *Eye (Lond)*. 2013 May;27(5):605-11.
86. Milch FA, Yannuzzi LA. Medical and surgical treatment of aphakic cystoid macular edema. *Int Ophthalmol Clin*. 1987 Fall;27(3):205-17.
87. Dantés D, Siqueira RC. In: *Angiografia da retina - fluoresceína e indocianina verde*. Rio de Janeiro: Revinter; 2004;p.1-35.
88. Yannuzzi LA. A perspective on the treatment of aphakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol*. 1984 May;28 Suppl:540-53.
89. Srinivasan VJ, Wojtkowski M, Witkin AJ, Duker JS, Ko TH, Carvalho M, et al. High-definition and 3-dimensional Imaging of macular pathologies with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2006 Nov;113(11):2054.e1-14.
90. Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam KV. Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (spectralis). *Am J Ophthalmol*. 2009 Aug;148(2):266-71.
91. Kim SJ, Belair M-L, Bressler NM, Dunn JP, Thorne JE, Kedhar SR, et al. A method of reporting macular edema after cataract surgery using optical coherence tomography. *Retina* 2008 Jun;28(6):870-6.
92. Lobo CL, Faria PM, Soares MA, Bernardes RC, Cunha-Vaz JG. Macular alterations after small-incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2004 Apr.;30(4):752-60.

93. Sigler EJ, Randolph JC, Kiernan DF. Longitudinal analysis of the structural pattern of pseudophakic cystoid macular edema using multimodal imaging. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Apr 12.
94. Montes J, Erakgun T, Afrashi F, Kerci G. Incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica*. 2003 Nov-Dec; 217(6):408-12.
95. Gulkilik G, Kocabora S, Taskapili M, Engin G. Cystoid macular edema after phacoemulsification: risk factors and effect on visual acuity. *Can J Ophthalmol*. 2006 Dec;41(6):699-703.
96. Ursell PG, Spalton DJ, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Cystoid macular edema after phacoemulsification: relationship to blood-aqueous barrier damage and visual acuity. *J Cataract Refract Surg*. 1999 Nov;25(11):1492-7.
97. Zanetti FR, Fulco EA, Chaves FR, da Costa Pinto AP, Arieta CE, Lira RP. Effect of preoperative use of topical prednisolone acetate, ketorolac tromethamine, nepafenac and placebo, on the maintenance of intraoperative mydriasis during cataract surgery: a randomized trial. *Indian J Ophthalmol*. 2012 Jul;60(4):277-81.
98. Yilmaz T, Cordero-Coma M, Gallagher MJ. Ketorolac therapy for the prevention of acute pseudophakic cystoid macular edema: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2012 Feb;26(2):252-8.
99. Donnenfeld ED, Perry HD, Wittpenn JR, Solomon R, Nattis A, Chou T. Preoperative ketorolac tromethamine 0.4% in phacoemulsification outcomes: Pharmacokinetic-response curve. *J Cataract Refract Surg*. 2006 Sep; 32(9):1474-82.
100. McGhee CN, Watson DG, Midgley JM, Noble MJ, Dutton GN, Fern AI. Penetration of synthetic corticosteroids into human aqueous humour. *Eye (Lond)*. 1990;4(Pt 3):526-30.
101. Flach AJ. Corneal melts associated with topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2001;99:205-210; discussion 210-212.

102. Gaynes BI, Fiscella R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for ophthalmic use: a safety review. *Drug Saf.* 2002;25(4):233-50.
103. Mian SI, Gupta A, Pineda R. Corneal ulceration and perforation with ketorolac tromethamine (Acular) use after PRK. *Cornea.* 2006 Feb;25(2):232-4.
104. Schalnus R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory therapy in ophthalmology. *Ophthalmologica* 2003 Mar-Apr.;217(2):89-98.
105. Wielders LH, Lambermont VA, Schouten JS, van den Biggelaar FJ, Worthy G, Simons RW, et al. Prevention of Cystoid Macular Edema After Cataract Surgery in Nondiabetic and Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2015 Oct 29.

ANEXO I



UNICAMP

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa

2ª VIA

CEP, 08/11/11
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 044/2011 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0018.0.146.000-11

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "COLÍRIO CORTICOSTERÓIDE TÓPICO VERSUS COLÍRIO CETOROLACO DE TROMETAMINA 0,4% NA PROFILAXIA DO EDEMA MACULAR CISTÓIDE EM PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA DE CATARATA: ENSAIO CLÍNICO ALEATORIZADO".
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira
INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 03/02/2011
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 21/03/12 (O formulário encontra-se no site acima).

II – OBJETIVOS.

Avaliar papel do acetato de prednisolona 1% em comparação com o cetorolaco de trometamina 0,4% na profilaxia do edema macular cistóide em pacientes submetidos a cirurgia de catarata por facoemulsificação.

III – SUMÁRIO.

O objetivo principal deste estudo é comparar o efeito do colírio antiinflamatório tópico acetato de prednisolona 1% ao efeito do colírio cetorolaco de trometamina 0,4% na profilaxia do edema macular cistóide em pacientes submetidos a cirurgia de catarata por facoemulsificação. Os pacientes serão divididos em dois grupos: 1º Grupo - Cetorolaco/Esteróide, n=35, com aplicação de cetorolaco de trometamina 0,4% 4 vezes ao dia e acetato de prednisolona 1% 4 vezes ao dia, 3 dias antes da cirurgia e por 30 dias após o procedimento; 2º Grupo - Esteróide, n=35, com aplicação de acetato de prednisolona 1% 4 vezes ao dia, 3 dias antes da cirurgia e por 30 dias após o procedimento. No 30º dia de pós-operatório será avaliada a acuidade visual corrigida, angiografia e OCT dos pacientes dos 2 grupos.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
 Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
 Caixa Postal 6111
 13083-887 Campinas - SP

fone: (019) 3521-8936
 fax: (019) 3521-7187
 cep@fcm.unicamp.br

- 1 -


2ª VIA

atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de fevereiro de 2011.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
 PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
 FCM / UNICAMP

ANEXO II

Gmail - RE: LiebertPub Website Customer Question

16/11/15 19:36



Flavia Ticly <flaviaticly@gmail.com>

RE: LiebertPub Website Customer Question

Ballen, Karen <KBallen@liebertpub.com>
 Para: "flaviaticly@gmail.com" <flaviaticly@gmail.com>

26 de outubro de 2015 19:49

Dear Flavia:

Copyright permission is granted for use of your article from JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS in your thesis.

Kind regards,

Karen Ballen

Manager, Reprints, Permissions, and Open Access

From: flaviaticly@gmail.com [mailto:flaviaticly@gmail.com]
Sent: Sunday, October 25, 2015 12:31 PM
To: Ballen, Karen
Subject: LiebertPub Website Customer Question

Name - Flavia Ticly

Position -

Department -

Institution/affiliation -

Address Line1 -

City -

State -

Country - BRA

Zip -

Email - flaviaticly@gmail.com

Phone -

Regarding - Reprints and permissions

For Publication - Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics

Questions/Comments - To whom it may concern, I would like to attach a copy of the article I published in Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics in my Doctoral Thesis. How should I proceed to get the permission from the publisher? Follows the article citation Ticly FG, Lira RP, Zanetti FR, Machado MC, Rodrigues GB, Arieta CE.

Prophylactic use of ketorolac tromethamine in cataract surgery: a randomized trial. J Ocul Pharmacol Ther 2014;30(6):495-501. Sincerely, Flavia Ticly, MD

APÊNDICE I**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****Informações sobre a pesquisa:**

Título do projeto: Colírio corticosteroide tópico versus colírio ceterolaco de trometamina 0,4% na profilaxia do edema macular cistóide em pacientes submetidos a cirurgia de catarata: ensaio clínico aleatorizado.

Pesquisadores responsáveis: Prof. Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira e Dra. Flavia Gazze Ticly.

Telefone para contato: (19) 3521-7380.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) Senhor(a),

Favor ler esta folha cuidadosamente. Ela explicará ao senhor(a) o presente estudo e o ajudará a decidir se quer tomar parte dele.

Se precisar qualquer informação adicional após, estaremos a sua disposição para responder a quaisquer perguntas.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DA PESQUISA

Todo paciente submetido à cirurgia de catarata necessita do uso de colírios anti-inflamatórios e isto é feito de forma rotineira em todas as operações. Existem 2 tipos principais de anti-inflamatórios: os corticosteroides e os não-hormonais.

O objetivo desse estudo é verificar se os corticosteroides tópicos são eficazes para a prevenção do edema macular cistóide relacionado a cirurgia de catarata.

PROCEDIMENTO

Serão avaliados pacientes submetidos a cirurgia de catarata padrão. Cada voluntário será sorteado para um dos dois grupos do estudo. Os pacientes dos 2 grupos usarão colírio antibiótico (gatifloxacino, Zymar®, Allergan®). Um grupo usará colírios contendo corticosteroide (acetato de prednisolona 1%, Predfort®, Allergan®) e lubrificante ocular (dextrano 70 e hipromelose, Lacribell®, Latinoфарма®); o outro grupo usará colírios contendo corticosteroides (acetato de prednisolona 1%, Predfort®, Allergan®) e anti-inflamatório não hormonal (cetorolaco de trometamina 0,4%, Acular LS®, Allergan®). No 30º dia após a cirurgia serão feitos os exames: refração, tonometria, fundoscopia, angiografia fluoresceínica e

OCT (Tomografia de Coerência Óptica). Os pacientes serão acompanhados durante toda a pesquisa pela equipe médica responsável pelo acompanhamento pós-operatório de cirurgia de catarata.

RISCOS POTENCIAIS

Riscos potenciais são os inerentes à cirurgia de catarata, toxicidade corneana (rara) aos colírios e seus preservativos.

O uso prolongado (>30 dias) de colírios anti-inflamatórios corticosteroides (acetato de prednisolona 1%) pode aumentar a pressão do olho, de forma geralmente transitória, o que ocorre em 5% dos pacientes. Se o aumento da pressão do olho não for tratado pode levar ao glaucoma. As consequências do glaucoma são: dano (atrofia) do nervo óptico, comprometimento do campo visual e diminuição da acuidade visual. Outra desvantagem teórica é um pequeno retardo na cicatrização corneana e limbar nos primeiros sete dias de pós-operatório.

O uso prolongado (>7 dias) de colírios anti-inflamatórios não-hormonais (cetorolaco de trometamina 0.4%) pode, raramente (<0.01%) causar irritação ocular.

BENEFÍCIO ESPERADO DA PESQUISA

Espera-se como benefício da pesquisa um melhor entendimento sobre a influência dos colírios anti-inflamatórios (corticosteroides e não-hormonais) na prevenção do edema macular cistóide, uma importante complicação relacionada à cirurgia de catarata.

SIGILO

Entendo que toda informação médica fará parte do meu prontuário e serão mantidos em sigilo. Se os resultados forem utilizados para fins de publicação científica nenhum nome será utilizado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL

Entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. O Dr. Rodrigo Lira (telefone: (19) 3521-7818) e a Dra. Flavia Ticly (telefone: (19) 3521-7818) estarão disponíveis para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações, contactar a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas - Unicamp. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 - Caixa Postal 6111. CEP: 13083-970. Campinas - SP. Telefone: (19) 3521-7232. e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO

Entendo que a participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro. Eu reconheço também que o Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira e a Dra. Flavia Gazze Ticly podem interromper a minha participação nesse estudo a qualquer momento que julgar apropriado.

CONSENTIMENTO

Eu, _____ RG _____,

abaixo assinado, estou de acordo em participar do estudo proposto acima, como sujeito. Fui devidamente informado(a) e esclarecido pelo pesquisador _____ sobre a pesquisa e os procedimentos nela envolvidos. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer instante, sem prejuízo em meu acompanhamento ou tratamento.

Nome do paciente voluntário: _____

Assinatura do paciente e/ou responsável legal: _____

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR

Expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador ou associado: _____

Assinatura do pesquisador ou associado: _____

Testemunhas

1- Nome: _____

Assinatura: _____

2- Nome: _____

Assinatura: _____

Local e data: _____

APÊNDICE II**FICHA DE COLETA DE DADOS**

REGISTRO: _____

IDADE (ANOS): _____

SEXO: () MASCULINO () FEMININO

OLHO OPERADO:

() DIREITO

() ESQUERDO

HOUVE COMPLICAÇÃO INTRAOPERATÓRIA?

() SIM

() NÃO

AVCC PRÉ-OPERATÓRIA: _____

AVCC PÓS-OPERATÓRIA: _____

TONOMETRIA (mmHg): _____

FUNDOSCOPIA: PRESENÇA DE EDEMA MACULAR CLÍNICO

() SIM

() NÃO

ANGIOGRAFIA: PRESENÇA DE EDEMA MACULAR ANGIOGRÁFICO

() SIM

() NÃO

ESPESSURA MACULAR AO OCT (μm):

ESPESSURA DO SUBCAMPO CENTRAL MÉDIA: _____

ESPESSURA CENTRAL MÍNIMA: _____

VOLUME MACULAR CENTRAL: _____

JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS
 Volume 30, Number 6, 2014
 © Mary Ann Liebert, Inc.
 DOI: 10.1089/jop.2013.0214

Prophylactic Use of Ketorolac Tromethamine in Cataract Surgery: A Randomized Trial

Flavia G. Ticly, Rodrigo P.C. Lira, Fernando R. Zanetti, Maria Cecília Machado,
 Gustavo B. Rodrigues, and Carlos Eduardo L. Arieta

Abstract

Purpose: To determine the efficacy of topical ketorolac tromethamine in preventing cystoid macular edema (CME) after uncomplicated cataract surgery.

Methods: This single-center, prospective, double-masked, randomized clinical trial consisted of 81 patients who were scheduled for cataract surgery. Patients were randomized to receive hypromellose/dextran 70 as a placebo (n=44) or ketorolac tromethamine 0.4% (n=37) as an adjuvant therapy. These eye drops were administered 4 times daily (QID) for 3 days before surgery and 5 weeks postoperatively. All patients received prednisolone acetate 1% QID during the same period as basal/standard anti-inflammatory therapy. The primary outcome was the incidence of angiographic CME 5 weeks after surgery. The secondary outcomes were mean change in best-corrected visual acuity (BCVA) [Early Treatment Diabetic Retinopathy study (ETDRS)], clinical CME incidence, intraocular pressure, and retinal thickness measured using optical coherence tomography (OCT).

Results: In the placebo group, 2/44 (4.5%) patients and in the ketorolac group, 2/37 (5.4%) patients presented with angiographic CME ($P=0.624$). The mean change in postoperative BCVA was 32–15 letters in the placebo group and 26–16 letters in the ketorolac group ($P=0.07$). There were no statistically significant between-group differences in the mean central subfield thickness ($P=0.679$), minimal central thickness ($P=0.352$), or central macular volume ($P=0.729$).

Conclusion: There was no difference between ketorolac tromethamine and a placebo with regard to BCVA results or prevention of CME after uncomplicated cataract surgery.

Introduction

Current modern small-incision phacoemulsification techniques and intraocular lens designs have led to better outcomes following cataract surgery.¹ Nevertheless, cystoid macular edema (CME) remains the most common cause of vision loss after cataract surgery.^{2,3} Although Irvine first recognized CME more than 5 decades ago, its cause is not completely understood, and all available preventative interventions are unproven in terms of effectiveness and are far from being satisfactory.^{4–7} The proposed factors for aphakic or pseudophakic CME include hypotony,⁸ inflammation,⁴ phototoxicity,⁹ and vitreous traction.⁴ Prostaglandins have been studied as a potential causative factor for CME following cataract/intraocular lens surgery.^{10,11}

Surgical trauma caused by ocular procedures triggers the arachidonic acid cascade, which is responsible for the

inflammatory response in the eye.¹² The phospholipase A2 activity on cell membrane phospholipids releases arachidonic acid.¹² Cyclooxygenase (COX) and lipoxygenase act on arachidonic acid to produce a family of chemically distinct prostaglandins (COX) and leukotrienes (lipoxygenases).¹² Steroids reduce inflammation by inhibiting both the COX and lipoxygenase pathways.¹³ Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) function by inhibiting the COX enzymes COX-1 and COX-2, which then prevent prostaglandin production.^{3,12,13}

CME is characterized by the accumulation of intravascular transudate within cells or spaces in the outer plexiform and the inner nuclear layers of the retina.² CME can be classified as angiographic (leakage detected on fluorescein angiography), clinical (biomicroscopic or angiographic leakage in combination with visual impairment),³ and most recently, in terms of retinal thickening as measured by optical coherence

tomography (OCT).^{1,3,14-21} A central subfield thickness (CSF) of 315 μ m is described as the upper limit for macular thickness measurements by Spectralis Spectral Domain-OCT for the normal population.²² The true incidence of CME following cataract surgery is not precisely known.³ The incidence of clinically apparent CME varies from 0% to 12%,^{1,2,5,23} while that of angiographically diagnosed CME varies from 9.1% to 58%;^{5,23-27} by OCT, the incidence is measured at 41%.²⁴

The use of prophylactic NSAIDs to minimize postoperative macular edema after cataract surgery remains controversial. The optimal preoperative and/or postoperative regimens for dosing and the duration of treatment remain undetermined because of limited clinical evidence.^{3,5,6} However, some studies indicate that there are no differences between the use of steroid agents or NSAIDs in the prevention of CME.^{16,20,21,28}

The objective of this study was to determine the effect of using prophylactic topical ketorolac tromethamine as an adjuvant therapy versus a placebo (in addition to routine topical antibiotic and prednisolone 1.0% drops) in terms of the best-corrected visual acuity (BCVA) and the prevention of CME in uncomplicated cataract surgery.

Methods

Study design

This was a single-center, placebo-controlled, double-masked, randomized clinical trial that comprised patients undergoing cataract extraction by phacoemulsification to study the efficacy of ketorolac tromethamine 0.4% ophthalmic solution as an adjuvant therapy in the prophylaxis of angiographic CME. The study was conducted between February 2011 and March 2012 at the University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil. The protocol was reviewed and approved by the Institutional Review Board at the University and conducted according to the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants before enrollment in the study.

Study population

The inclusion criteria were as follows: patients with nuclear cataract density of 2 and 3 determined by LOCS II (> 50 years old), with indication for cataract surgery with intraocular lens implantation under local anesthesia. The exclusion criteria were as follows: diabetes, NSAID use, use of topical eye drops (including antiglaucoma drugs), history of uveitis, macular disease, pseudoexfoliation syndrome, congenital ocular abnormalities, cataract density of 1 and 4 determined by LOCS II, and previous intraocular surgery or injections into the eye.

Patients who were initially enrolled and randomized into the study were excluded if complications occurred during cataract surgery (eg, posterior capsule rupture, vitreous loss, retained cortical material, or an IOL not placed in the capsular bag). Patients were also excluded if they did not follow instructions or if they did not show up for appointments.

Surgical protocol

One surgeon (F.R.Z.) performed clear corneal phacoemulsification with foldable IOL (Crystal Type 7B; Alcon,

Inc.) implantation in the capsular bag using the Alcon 20000 Legacy Phacoemulsification System on all patients (Alcon, Inc.). The pupils were dilated 1 h before surgery with tropicamide 1% and phenylephrine 2.5% in 3 doses every 15 min. The same ophthalmic viscosurgical device (methylcellulose 2%; Ophthalmos, Inc.) was used in all cases.

Study protocol

Qualified patients were randomized into 2 groups before phacoemulsification. The randomization was performed in a simple manner. Each of the 2 intervention groups received 50 different numbers from a random number table. These numbers were transferred to small individual envelopes and also affixed to one of the relabeled eye drop bottles. When a patient was included in the study, a pharmacist provided the patient with a small individual envelope, and after viewing the random number, the patient took the respective eye drop bottle. The surgeon and the ophthalmologist who collected the data were not aware of the group assignment of the patients.

The eye drop group was revealed to the researchers once the recruitment and data collection were complete. All study participants were blinded to their treatment assignment.

Patients assigned to the placebo group were given prednisolone acetate 1% (Pred Forte; Allergan Inc.) 4 times daily (QID) and dextran 70/hypromellose (Lacribell, Latinofarma; Indústrias Farmacêuticas Ltda.) QID for 3 days preoperatively and 5 weeks postoperatively. Patients in the ketorolac group were given prednisolone 1% (Pred Forte; Allergan, Inc.) QID and ketorolac tromethamine 0.4% (Acular LS; Allergan, Inc.) QID for 3 days preoperatively and 5 weeks postoperatively.

All patients were also treated with gatifloxacin ophthalmic solution 0.3% (Zymar; Allergan, Inc.) QID for 3 days before the procedure and QID postoperatively for 7 days. Patients were evaluated at 1 day and 5 weeks postoperatively.

Outcome measures and follow-up

The primary outcome measured was angiographic CME incidence. Fluorescein angiography was performed using a VISUCAM^{PRO NME} (Carl Zeiss Meditec, Inc.) through a dilated pupil with angles of 45° in a dark room for a minimum of 5 min after an intravenous injection of 2.5 mL of sodium fluorescein 20% (Ophthalmos, Inc.). Routine angiography was performed using this concentration because it allows a smaller amount of alkaline solution to be injected with a more concentrated dye, thereby producing few effects on blood pH and only a limited side effect profile.²⁹ We classified CME based on fluorescein angiography using Miyake's classification.¹⁰ Cystoid leakage included petaloid or honeycombed patterns of hyperfluorescence and dye pooling in well-defined foveal or parafoveal spaces.¹⁷ The reader of fluorescein angiograms was blinded as to group allocation.

The secondary outcomes included were BCVA, clinical CME incidence, intraocular pressure (IOP), and retinal thickness measured with OCT.

The BCVA was assessed as a part of the eye examination through the number of letters read correctly on the Early Treatment Diabetic Retinopathy study (ETDRS) eye chart at week 5.

The presence of clinically apparent CME was assessed by a fundus examination by an experienced and masked retina specialist (R.P.C.L.) using the slit lamp, and it was associated with visual acuity <74 letters (Snellen 0.6–LogMar 0.2).

The IOP was measured 3 times using Goldmann applanation tonometry under topical anesthesia, and the median value was recorded.

OCT scans were obtained using a single Spectralis[®] Spectral-Domain OCT instrument, software version 5 (Heidelberg Engineering, Inc.) at the 5-week visit using a fast macular line scan that covered 20° × 20° and was centered on the fovea through a dilated pupil. The minimum quality cutoff used for OCT scans was 7/10. CME was defined as the presence of well-defined cystic fluid pockets, which presented as hyporeflective lacunae with well-defined boundaries observed in the retina layers¹⁷ or a CSF thickness above 315 μm.²² The CSF (μm), minimal central thickness (μm), and central macular volume (mm³) were evaluated in each patient.

Sample size and statistical analysis

A sample size of 80 patients was planned to compare groups with regard to the primary outcome (angiographic CME incidence). Assuming a prevalence of 20% for angiographic CME,^{25,26} this sample size provided a probability of 80% for detecting a difference as small as 19% in the ketorolac group relative to the placebo group. The central tendency and dispersion were determined from the median, mean, and standard deviation (SD).

Continuous data were expressed as mean values, SDs and ranges. Between-group differences in continuous and categorical variables were compared using the Mann–Whitney U test or Pearson's chi-square test/Fisher's exact test where appropriate. Analyses were conducted using the SPSS (version 21; IBM[®] Corporation) statistical software. The P values were 2-tailed and statistical significance was set at the 0.05 level.

Results

Patient population

A total of 94 patients were screened, and 3 patients declined to participate in the study. A total of 91 patients consented to participate in this study: 49 were randomized to the placebo group and 42 to the ketorolac group. Five patients did not complete the trial in the placebo group: 1

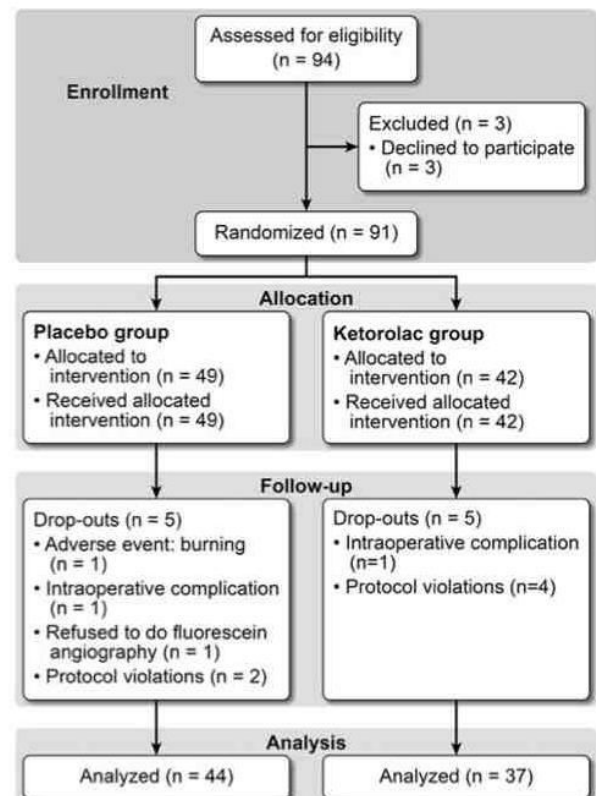


FIG. 1. Number of eyes enrolled in the study and summary of all drop-outs.

patient withdrew because of adverse events (burning); 1 was excluded because of intraoperative complications; 1 refused to undergo fluorescein angiography; and 2 patients were discontinued because of protocol violations. Five patients did not complete the study in the ketorolac group: 4 patients were discontinued because of protocol violations and 1 was discontinued because of intraoperative complications. In total, 81 patients completed the protocol at the 5-week visit: 44 in the placebo group and 37 in the ketorolac group (Fig. 1).

Baselines demographics were similar in all groups. There were no differences regarding age ($P=0.617$), preoperative BCVA ($P=0.153$), or gender distribution ($P=0.656$) (Table 1).

Table 1. Patient Demographics

Characteristic	Placebo group (n = 44)			Ketorolac 0.4% group (n = 37)			P-value
Age (years), mean – SD	66.1 – 8.7			67.1 – 10.8			0.617 ^a
Preoperative BCVA	Letters	LogMar	Snellen	Letters	LogMar	Snellen	0.153 ^a
	53 – 14	0.70	0.2	57 – 14	0.60	0.25	
Sex, n (%)							
Male	22 (50.0)			21 (56.8)			0.656 ^b
Female	22 (50.0)			16 (43.2)			

^aStatistical test: Mann–Whitney U test.

^bStatistical test: Fisher's exact test.

BCVA, best-corrected visual acuity; SD, standard deviation.

Table 2. Visual Acuity

Group	Preoperative			Postoperative: 5 weeks		
Placebo	Letters	LogMar	Snellen	Letters	LogMar	Snellen
Mean acuity – SD	53 – 14	0.7	0.2	85 – 4	0.05	0.9
Eyes (n)	44			44		
Ketorolac 0.4%						
Mean acuity – SD	57 – 14	0.6	0.25	83 – 7	0.1	0.8
Eyes (n)	37			37		
P-value ^a			0.153			0.069

^aStatistical test: ANOVA.

Incidence of CME

Angiographic CME was present in 2/44 (4.5%) patients in the control group and 2/37 (5.4%) patients in the ketorolac group.

Visual acuity

The postoperative BCVA was 85–4 letters (Snellen 0.9–LogMar 0.05) in the placebo group and 83–7 letters (Snellen 0.8–LogMar 0.1) in the ketorolac group ($P=0.134$). The mean change in postoperative BCVA was 32–15 letters in the placebo group and 26–16 letters in the ketorolac group ($P=0.069$). There were no statistically significant between-group differences in BCVA (Table 2).

Retinal thickness

There were no statistically significant between-group differences in the mean CSF thickness ($P=0.679$), minimal central thickness ($P=0.352$), or central macular volume ($P=0.729$) (Table 3).

Of the 2 patients in the placebo group with angiographically diagnosed CME, 1 had a BCVA of 88 letters and CSF thickness, minimal central thickness, and central macular volume of 303 mm, 255 mm, and 0.24 mm³, respectively (Fig. 2), and the other patient had a BCVA of 77 letters and CSF thickness, minimal central thickness, and central macular volume of 304 mm, 245 mm, and 0.24 mm³, respectively.

Table 3. Mean Values and Associated P-Values for Differences in Optical Coherence Tomography Macular Data Between the Placebo Group and Ketorolac Group

	Postoperative: 5 weeks		P-Value ^a
	Placebo group (n=44)	Ketorolac 0.4% group (n=37)	
CSF thickness – SD (mm)	279.05 – 29.11	282.08 – 36.65	0.679
Minimal central thickness – SD (mm)	226.41 – 23.07	232.19 – 32.34	0.352
Mean MV – SD (mm ³)	0.219 – 0.024	0.221 – 0.029	0.729

^aStatistical test: Mann–Whitney U test.

CSF, central subfield; MV, central macular volume.

Of the 2 patients in the ketorolac group with angiographically diagnosed CME, 1 had a BCVA of 77 letters and CSF thickness, minimal central thickness, and central macular volume of 289 mm, 249 mm, and 0.23 mm³, respectively (Fig. 3), and the other patient had a BCVA of 61 letters and CSF thickness, minimal central thickness, and central macular volume of 281 mm, 200 mm, and 0.22 mm³, respectively. There was no evidence of CME in these patients on OCT analysis.

Adverse events

The only reported adverse event was burning/stinging/tearing (1/81) in the placebo group. There were no significant elevations in IOP in either group. The mean IOP was 13–2 mmHg in the placebo group and 13–3 mmHg in the ketorolac group ($P=0.695$). The highest IOP at 1 month was 19 mmHg in the placebo group and 17 mmHg in the ketorolac group. There were no serious adverse events.

Discussion

This study was performed to determine the clinical utility of the use of ketorolac as an adjuvant for a prophylactic regimen for CME in cataract surgery. The most important finding of the present study was that prednisolone 1.0% used alone was just as effective in preventing CME as the combination of prednisolone 1.0% with ketorolac 0.4% for a standard cataract surgery. Between-group differences were not evident in the incidence of CME diagnosed clinically, angiographically, or by OCT analysis.

Rossetti et al. previously demonstrated the therapeutic benefits of NSAIDs and corticosteroids in both the prevention and treatment of CME by means of a meta-analysis.⁵ Nevertheless, the current medical literature suggests that a consensus has not been reached regarding the appropriate methods for preventing acute pseudophakic CME.³⁰

Several previous studies have reported that prophylactic medical intervention with NSAID drops is effective in preventing angiographic CME in patients undergoing cataract surgery.^{5,26,27,31} However, these findings were not associated with effects on vision.^{26,27} Donnenfeld et al. suggested that patients should be given a 3-day dosing regimen of ketorolac 0.4% before phacoemulsification because pretreatment provided significantly better visual outcomes after 2 weeks relative to the control group. However, no differences in visual acuity were observed between the groups at 3 months, and no differences were observed regarding the incidence of clinically significant CME at

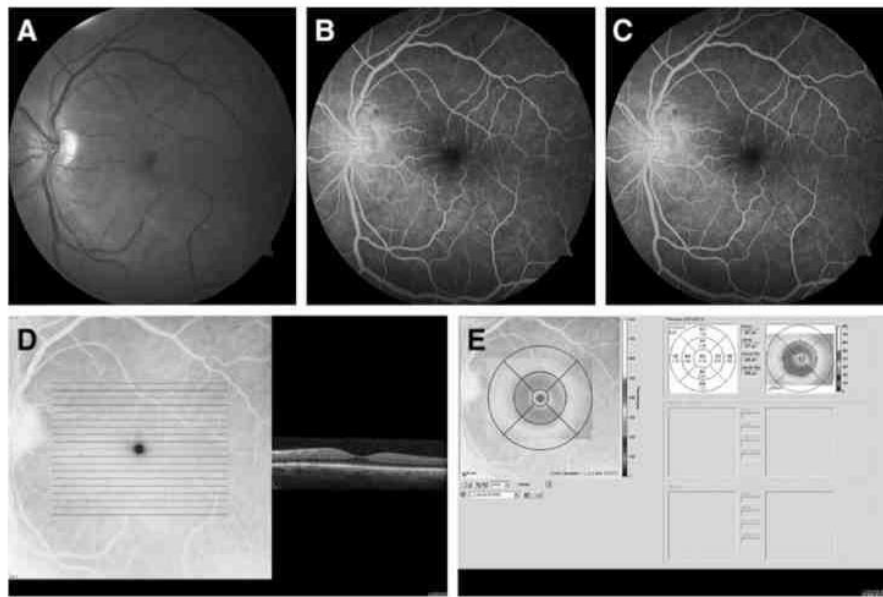


FIG. 2. Images from a patient in the placebo group with angiographically diagnosed cystoid macular edema (CME). (A) Fundus photography. (B) Early-phase fluorescein angiography (FA). (C) Late-phase FA. (D) Thickness profile; optical coherence tomography (OCT) image. (E) Thickness map; OCT image. Best-corrected visual acuity (BCVA) of 88 letters and central subfield (CSF) thickness, minimal central thickness, and central macular volume of 303 μm , 255 μm , and 0.24 mm^3 , respectively. There was no OCT evidence of CME.

2 weeks.¹² Wittpenn et al. found that adding perioperative ketorolac 0.4% provided lower incidence rates of clinically apparent and OCT-based definite and probable CME. However, no statistically significant difference was noted between groups for BCVA.¹ Asano et al. found that diclofenac 0.1% was more effective than betamethasone 0.1% in preventing angiographic CME, but there was no statistically significant difference between groups in postoperative visual acuity at any time point.²⁶ In the present study, there were no statistically significant between-group differences in BCVA at 5 weeks ($P=0.069$), suggesting that ketorolac 0.4% does not add any additional benefit in terms of BCVA. Furthermore, in the present study, we used topical prednisolone 1% preoperatively and postoperatively as a standard basal anti-inflammatory regimen and ketorolac 0.4% pre-

operatively and postoperatively, while previous studies suggested the use of topical ketorolac 0.4% as a prophylactic regimen and used prednisolone 1% only postoperatively.^{1,12} This variation could explain why our results are different from theirs in terms of CME incidence.

Evidence suggests that no differences exist between the use of steroid agents or NSAIDs in preventing CME.^{20,21,28} Chatziralli et al. evaluated the benefit of adding ketorolac tromethamine 0.5% to tobramycin 0.3%–dexamethasone 0.1% in patients undergoing uneventful phacoemulsification cataract surgery, and BCVA did not differ between the 2 groups at any time point.²⁸ Moschos et al. evaluated the effectiveness of the preoperative and postoperative addition of topical diclofenac 0.1% to chloramphenicol 0.5%–dexamethasone 0.1% in patients undergoing uneventful

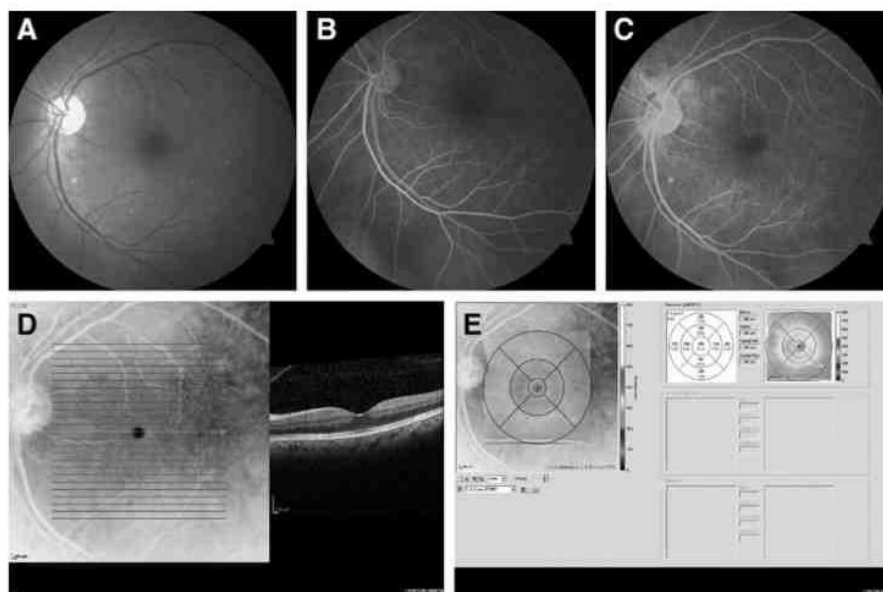


FIG. 3. Images from a patient in the ketorolac group with angiographically diagnosed CME. (A) Fundus photography. (B) Early-phase FA. (C) Late-phase FA. (D) Thickness profile; OCT image. (E) Thickness map; OCT image. BCVA of 77 letters and CSF thickness, minimal central thickness, and central macular volume of 289 μm , 249 μm , and 0.23 mm^3 , respectively. There was no OCT evidence of CME.

phacoemulsification cataract surgery. The addition of an NSAID (diclofenac) did not appear to offer any additional benefit in terms of macular thickness or BCVA.²¹ The effects of prophylactic ketorolac on CME incidence observed in our study are consistent with the findings of Almeida et al., in which there were no differences in macular volume among patients treated with ketorolac 0.5%, nepafenac 0.1%, or placebo 1 month after uneventful phacoemulsification.¹⁶ Mathys and Cohen evaluated the impact of nepafenac 0.1% on macular thickness and postoperative visual acuity after cataract surgery in patients at low risk for CME. The increase in postoperative macular thickness was small and had no effects on the final BCVA in both the control and the treatment groups.²⁰ In the present study, there were no statistically significant between-group differences in BCVA at 5 weeks ($P=0.069$). There were also no statistically significant between-group differences in CSF thickness ($P=0.679$), minimal central thickness ($P=0.352$), or central macular volume ($P=0.729$). In our series, prednisolone 1.0% used alone was as effective at preventing angiographic CME following standard cataract surgery as the combination of prednisolone 1.0% with ketorolac 0.4%. Although some clinical trials have evaluated the effectiveness of ketorolac versus a control for the prevention of acute pseudophakic CME,^{1,12,16,28} this is the first time that the incidence of angiographic CME has been assessed following this therapy and that angiographic CME was compared to both BCVA and OCT with this therapy. In this study, we found that angiographic alterations were not associated with either vision loss or OCT alterations. Visual acuity is the most important outcome, and OCT is a non-invasive examination that is useful as a complementary investigation.

A limitation of this study is the small sample size. Another limitation is the short follow-up period.

In conclusion, there was no difference between ketorolac tromethamine and a placebo with regard to CME diagnosed clinically, angiographically, or by OCT analysis in uncomplicated cataract surgery.

This study suggests that there is no statistically significant benefit of adjunct NSAIDs in nondiabetic patients undergoing uncomplicated cataract surgery.

Author Disclosure Statement

A version of this article was presented at the ARVO annual meeting in Fort Lauderdale, FL, in May 2012. No competing financial interests exist. This trial was registered at www.clinicaltrials.gov under trial number NCT01542190 in February 2012.

References

1. Wittpenn, J.R., Silverstein, S., Heier, J., et al. A randomized, masked comparison of topical ketorolac 0.4% plus steroid vs steroid alone in low-risk cataract surgery patients. *Am. J. Ophthalmol.* 146:554–560, 2008.
2. Flach, A.J. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol. Soc.* 96:557–634, 1998.
3. Kim, S.J., Flach, A.J., and Jampol, L.M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv. Ophthalmol.* 55:108–133, 2010.
4. Irvine, S.R. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 36:599–619, 1953.
5. Rossetti, L., Chaudhuri, J., and Dickersin, K. Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. The results of a meta-analysis. *Ophthalmology.* 105:397–405, 1998.
6. Kim, A., and Stark, W.J. Are topical NSAIDs needed for routine cataract surgery? *Am. J. Ophthalmol.* 146:483–485, 2008.
7. Rossetti, L., and Autelitano, A. Cystoid macular edema following cataract surgery. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 11:65–72, 2000.
8. Dellaporta, A. Fundus changes in postoperative hypotony. *Am. J. Ophthalmol.* 40:781–785, 1955.
9. Gass, J.D., and Norton, E.W. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch. Ophthalmol.* 76:646–661, 1966.
10. Miyake, K. Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin (I). A preliminary report. *Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* 203:81–88, 1977.
11. Miyake, K., Sugiyama, S., Norimatsu, I., and Ozawa, T. Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin (III) radioimmunoassay measurement of prostaglandins in the aqueous during and after lens extraction procedures. *Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* 209:83–88, 1978.
12. Donnenfeld, E.D., Perry, H.D., Wittpenn, J.R., et al. Pre-operative ketorolac tromethamine 0.4% in phacoemulsification outcomes: Pharmacokinetic-response curve. *J. Cataract Refract. Surg.* 32:1474–1482, 2006.
13. McColgin, A.Z., and Heier, J.S. Control of intraocular inflammation associated with cataract surgery. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 11:3–6, 2000.
14. Wolf, E.J., Braunstein, A., Shih, C., and Braunstein, R.E. Incidence of visually significant pseudophakic macular edema after uneventful phacoemulsification in patients treated with nepafenac. *J. Cataract Refract. Surg.* 33:1546–1549, 2007.
15. Almeida, D.R.P., Johnson, D., Hollands, H., et al. Effect of prophylactic nonsteroidal antiinflammatory drugs on cystoid macular edema assessed using optical coherence tomography quantification of total macular volume after cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 34:64–69, 2008.
16. Almeida, D.R.P., Khan, Z., Xing, L., et al. Prophylactic nepafenac and ketorolac versus placebo in preventing postoperative macular edema after uneventful phacoemulsification. *J. Cataract Refract. Surg.* 38:1537–1543, 2012.
17. Brar, M., Yuson, R., Kozak, I., et al. Correlation between morphologic features on spectral-domain optical coherence tomography and angiographic leakage patterns in macular edema. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 30:383–389, 2010.
18. Horii, T., Murakami, T., Nishijima, K., et al. Relationship between fluorescein pooling and optical coherence tomographic reflectivity of cystoid spaces in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 119:1047–1055, 2012.
19. Gharbiya, M., Cruciani, F., Cuozzo, G., et al. Macular thickness changes evaluated with spectral domain optical coherence tomography after uncomplicated phacoemulsification. *Eye (Lond.)* 27:605–611, 2013.
20. Mathys, K.C., and Cohen, K.L. Impact of nepafenac 0.1% on macular thickness and postoperative visual acuity after

- cataract surgery in patients at low risk for cystoid macular edema. *Eye (Lond)*. 24:90–96, 2010.
21. Moschos, M.M., Chatziralli, I.P., Pantazis, P., Rouvas, A.A., and Sergentanis, T.N. Is topical diclofenac essential before and after uneventful phacoemulsification cataract surgery? *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 28:335–339, 2012.
 22. Grover, S., Murthy, R.K., Brar, V.S., and Chalam, K.V. Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (spectralis). *Am J. Ophthalmol.* 148:266–271, 2009.
 23. Mendes, J., Erakgun, T., Afrashi, F., and Kerci, G. Incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica*. 217:408–412, 2003.
 24. Lobo, C.L., Faria, P.M., Soares, M.A., Bernardes, R.C., and Cunha-Vaz, J.G. Macular alterations after small-incision cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 30:752–760, 2004.
 25. Gulkilik, G., Kocabora, S., Taskapili, M., and Engin, G. Cystoid macular edema after phacoemulsification: risk factors and effect on visual acuity. *Can. J. Ophthalmol.* 41: 699–703, 2006.
 26. Asano, S., Miyake, K., Ota, I., et al. Reducing angiographic cystoid macular edema and blood-aqueous barrier disruption after small-incision phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation: multicenter prospective randomized comparison of topical diclofenac 0.1% and betamethasone 0.1%. *J. Cataract Refract. Surg.* 34:57–63, 2008.
 27. Miyake, K., Masuda, K., Shirato, S., et al. Comparison of diclofenac and fluorometholone in preventing cystoid macular edema after small incision cataract surgery: a multicentered prospective trial. *Jpn. J. Ophthalmol.* 44:58–67, 2000.
 28. Chatziralli, I.P., Papazisis, L., and Sergentanis, T.N. Ketorolac plus tobramycin/dexamethasone versus tobramycin/dexamethasone after uneventful phacoemulsification surgery: a randomized controlled trial. *Ophthalmologica*. 225:89–94, 2011.
 29. Berkow, J.W., Flower, R.W., Orth, D.H., and Kelley, J.S. *Fluorescein and Indocyanine Green Angiography: Technique and Interpretation (Ophthalmology Monographs)*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 1997.
 30. Yilmaz, T., Cordero-Coma, M., and Gallagher, M.J. Ketorolac therapy for the prevention of acute pseudophakic cystoid macular edema: a systematic review. *Eye (Lond)*. 26:252–258, 2012.
 31. Solomon, L.D. Efficacy of topical flurbiprofen and indomethacin in preventing pseudophakic cystoid macular edema. Flurbiprofen-CME Study Group I. *J. Cataract Refract. Surg.* 21:73–81, 1995.

Received: October 15, 2013

Accepted: March 15, 2014

Address correspondence to:

Dr. Flavia G. Tidy

Department of Ophthalmology

University of Campinas (UNICAMP)

P.O. Box 6111

Campinas 13083-970

São Paulo

Brazil

E-mail: flaviaticly@gmail.com